FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1924 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Par **Médéric GAMBILLARD**

Ancien interne des Hôpitaux de Paris

Né le 17 février 1892 à Vimpelles (Seine-et-Marne)

LE TUBAGE DUODÉNAL

EN

PATHOLOGIE HÉPATIQUE

Président : M. GILBERT, *professeur.*

A. MALOINE ET FILS, ÉDITEURS

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS 1924

LE DOYEN . . . . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	GILBERT. CHAUFFARD. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	BROCA Auguste.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale.
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BRANCA	Histologie.
BRULÉ	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie et matière médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY	Histologie.
CHIRAY	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
I. de JONG	Anatomie pathologique.
DUVOIR	Médecine légale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale.
FOIX	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expérimentle
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
JOYEUX	Parasitologie.

MM.	
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE	Pathologie médicale.
LÉVY-SOLAL	Obstétrique.
LHERMITTE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
METZGER	Obstétrique.
MOCQUOT	Pathologie chirurgicale.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
RIBIERRE	Pathologie médicale.
RICHET Fils	Physiologie.
ROUVIÈRE	Anatomie.
STROHL	Physique médicale.
TANON	Pathologie médicale.
TIFFENEAU	Pharmacologie et matière médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VERNE	Histologie.
VILLARET	Pathologie médicale.
WELTER	Ophtalmologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
CAMUS	Physiologie.
GOUGEROT	Pathologie médicale.
GUÉNIOT	Obstétrique.

MM.	
RETTERER	Histologie.
ROUSSY	Anatomie pathologique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.	
AUVRAY	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LEREBOULLET	Clinique médicale infantile.
LÉRI	Clinique médicale.
LŒPER	Clinique médicale.
OMBRÉDANNE	Clinique chirurgicale infantile.
PROUST	Clinique chirurgicale.
RATHERY	Clinique médicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
TERRIEN	Clin. ophtalmologique.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
N...	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MA FEMME

A MON FRÈRE

AUX MIENS, A MES AMIS

A M. LE PROFESSEUR GILBERT

Professeur de Clinique médicale à l'Hôtel-Dieu
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'honneur.

Que nous tenons à remercier particulièrement pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse et pour le bienveillant accueil qu'il nous a toujours réservé dans son laboratoire.

A M. le Dr P. FREDET

Chirurgien de l'Hôpital de la Pitié.

Témoignage de vive gratitude et de profonde reconnaissance pour les marques d'intérêt qu'il nous a toujours prodiguées ainsi qu'à notre famille.

A M. le Dr E. CHABROL

Médecin des Hôpitaux.

Qui a inspiré et guidé cette thèse et que nous remercions des bienveillants conseils qu'il nous a toujours prodigués.

A M. le Dr H. BÉNARD

Chef de laboratoire à l'Hôtel-Dieu.

En lui exprimant toute notre reconnaissance pour la collaboration étroite et prolongée qu'il nous a toujours apportée.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage : M. le Dr ARROU.

M. le Dr CLAISSE.

Externat : M. le Professeur Ag. RICARD, 1914.

M. le Professeur VAQUEZ, 1919.

M. le Dr F. RAMOND, 1920.

Internat : M. le Dr FREDET, 1920-21.

M. le Dr HALBRON, 1921-22.

M. le Dr PARMENTIER, 1922-23.

M. le Dr LESNÉ, 1923.

M. le Professeur agregé AUBERTIN, 1924.

M. le Dr CHABROL, 1924.

A MES AUTRES MAÎTRES

M. le Professeur agrégé ALGLAVE,

MM. les Drs DEVRAIGNE, LERMOYEZ,

LABEY, MACÉ, WIART.

LE TUBAGE DUODÉNAL

EN

PATHOLOGIE HÉPATIQUE

INTRODUCTION

Nous n'avons point l'intention de donner dans ce travail une revue générale de tout ce qui a été publié dans ces dernières années sur le tubage duodénal en pathologie hépatique.

Les recherches que nous avons poursuivies avec MM. Chabrol et Bénard reposent sur près de 200 malades. C'est notre statistique et ce sont nos conclusions que le lecteur trouvera ici.

Lorsque nous avons abordé ce sujet dans le cours de 1922, nous avons tout d'abord envisagé le diagnostic différentiel de l'ictère pancréatique et du cancer des voies biliaires qui venait de trouver dans le tubage duodénal un précieux adjuvant avec les intéressantes communications de MM. Carnot et Libert, Rathery et Cambessedès. Cependant, lorsque nous fîmes appel aux milieux préconisés par MM. Carnot et Mauban pour le dosage de la lipase et de la trypsine, cherchant à préciser comment s'effectuait la digestion du pancréas à l'état

physiologique, nous ne tardâmes pas à nous heurter à des insuccès et à des contradictions qui ne sauraient surprendre lorsque l'on tient compte de l'anatomie et de la physiologie de la glande pancréatique. Le canal de Wirsung n'a point sur son trajet un réservoir comparable à la vésicule qui est branchée sur le canal cholédoque. Dès lors rien d'étonnant que chez un sujet normal on puisse recueillir des quantités appréciables de bile sans que les ferments de la sécrétion du pancréas s'y trouvent nécessairement mélangés. D'autre part, nous savons de longue date que la sécrétion externe du pancréas donne mal le reflet des altérations profondes de la glande: l'insuffisance pancréatique externe n'est vraiment décelable que lorsqu'il existe une obstruction marquée des gros canaux excréteurs. Ce furent ces échecs du début qui nous orientèrent définitivement vers l'étude de la sécrétion biliaire.

Le plan de ce travail a été tracé en mai 1923 par M. Chabrol dans une discussion de la société de gastro-entérologie. Le voici résumé :

« Nous pensons que c'est surtout en *pathologie hépatique* et biliaire que le tubage d'Einhorn trouve son véritable intérêt. Son champ d'action est même des plus vastes, si l'on en juge par l'énoncé des très nombreux problèmes dont nous ne pouvons donner ici qu'un très rapide aperçu.

Grâce à lui, il est facile de suivre au cours des *ictères* et des *cirrhoses du foie*, *l'excrétion intestinale de la bilirubine et des sels biliaires*, dont la cholémie pig-

mentaire ne donnait jadis qu'une vue lointaine et indirecte. Nous sommes ainsi conduits à reconnaître que notre conception actuelle des ictères hémolytiques et des ictères par rétention n'est point définitive ; il y a lieu de réserver une place en nosologie au groupe des polycholies totales en regard des polycholies dissociées et il importe également de savoir que chez les ictériques dont les fécès paraissent absolument décolorées, blanc mastic, le duodénum renferme presque toujours une quantité notable de bilirubine.

Le *problème de l'urobilinurie et de la genèse de la stercobiline* se rattache à cette notion : est-il bien nécessaire d'expliquer la présence de la stercobiline par une excrétion intestinale de l'urobiline sanguine, du moment que la bilirubine apparaît de toute évidence dans l'intestin comme dans la circulation à la source de ces deux pigments dérivés? Le tubage duodénal répond à cette question.

Veut-on élucider *le problème des ictères dissociés* et en tirer quelques déductions pratiques sur les troubles fonctionnels de la cellule du foie? Ici encore le tubage d'Einhorn intervient pour montrer que dans tout ictère, pour un même volume de bile duodénale, la quantité des sels est sensiblement inférieure à la quantité des pigments. Comme nous l'avons établi avec MM. Bénard et Gambillard : « Tout ictère comporte à son origine une biligénie dissociée ; dans l'ictère hémolytique on se trouve en présence d'une biligénie dissociée par surproduction pigmentaire ; dans l'ictère avec rétention hépatique ou cholédocienne, il ne tarde pas à se produire une biligénie

dissociée par appauvrissement de l'organisme en sels biliaires. »

L'*étude de la lithiase biliaire* peut trouver elle aussi des enseignements précieux dans le tubage duodénal. En comparant entre elles les quantités de sels et de cholestérine que renferme un même échantillon de bile, ce procédé d'exploration permet d'envisager la théorie pathogénique qu'a proposée M. Grigaut : « La lithiase biliaire relève de l'insuffisance du foie à transformer en sels biliaires la cholestérine sanguine d'origine surrénale ou ovarienne ; de cette insuffisance résulte une cholestérinocholie. » Cette cholestérinocholie est-elle toujours la règle dans la bile cholédocienne des lithiasiques et a-t-elle nécessairement pour corollaire un déficit de sels biliaires? Jusqu'à présent, nos tubages duodénaux ne nous l'ont point montré. Ces recherches ne bornent point d'ailleurs leur intérêt à une simple discussion doctrinale ; elles touchent à une question des plus importantes en pratique, puisqu'il s'agit de reconnaître une fois pour toutes si l'on doit attribuer à la bile des caractères distinctifs, suivant qu'elle provient d'une vésicule calculeuse ou d'une cholécystite inflammatoire banale.

C'est enfin *le problème de l'insuffisance hépatique* que permet d'aborder le tubage duodénal, lorsqu'il nous fait suivre l'élimination par les voies biliaires de toute une série de substances colorantes, introduites dans la circulation : la phtaléine tétrachlorée, le bleu de méthylène l'indigo-carmin, etc... Le salicylate de soude injecté dans les veines à la dose de 1 gramme peut être facilement recherché dans la bile duodénale avec le procédé très

sensible de M. Hérissey et les résultats de cette analyse ne consolident point toujours nos illusions thérapeutiques, car nous ne retrouvons pas nécessairement dans le duodénum le désinfectant des voies biliaires qu'il est d'usage de prescrire lorsque le diagnostic d'angiocholite a été porté.

Comme on le voit, bien des questions doctrinales, séméiologiques, thérapeutiques, peuvent être abordées grâce au tubage d'Einhorn. Elles touchent pour la plupart à la pathologie hépatique ou biliaire, et les indications de cette méthode d'examen ne peuvent que s'étendre, si l'on a soin de regarder en dehors du cadre par trop restreint et souvent dangereux de l'ulcus duodénal. »

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUES

Pour recueillir le liquide duodénal, deux méthodes générales peuvent être employées. On peut se contenter de faire un simple tubage chez un sujet à jeun depuis la veille au soir, sans chercher à provoquer la sécrétion biliaire par l'injection intra-duodénale d'un cholagogue. On évite ainsi d'imprimer à l'écoulement de la bile des fluctuations artificielles, auxquelles ne manquerait point de participer la vésicule biliaire, et l'on se contente de recueillir le liquide qui s'écoule par simple siphon ou par aspiration au moyen d'une seringue. C'est là une méthode très simple dont nous interprêterons plus loin les résultats.

Mais on peut également recourir à l'épreuve de Meltzer Lyon qui consiste, comme on le sait, à provoquer l'excrétion de la bile par l'injection intra-duodénale de 25 centimètres cubes d'une solution de sulfate de magnésie à 25 %.

Ces deux méthodes ont leurs indications. *L'épreuve de Mellzer-Lyon* se propose de recueillir séparément les biles cholédocienne, vésiculaire, et hépatique et de nous fournir ainsi des renseignements précieux sur l'état de la vésicule au cours de la lithiase biliaire.

Le tubage simple se contente d'étudier les éléments constitutifs de la bile sans préjuger de leur origine vésiculaire. Nous lui avons surtout demandé de comparer entre elles les variations que pouvaient présenter les sels, les pigments et la cholestérine. Dans ces conditions, il n'est point nécessaire de recourir au contrôle radioscopique, comme pour l'épreuve de Meltzer-Lyon ; peu importe que l'olive soit franchement duodénale, du moment qu'elle permet le reflux d'un liquide jaune d'or et alcalin. Les dilutions de la salive, du suc gastrique et du suc duodénal n'empêchent point d'établir sur ce liquide dans quelles proportions respectives se trouvent les éléments constitutifs de la bile. Bien entendu, on ne saurait accepter comme liquide duodénal les liquides jaune pâle qui apparaissent d'une façon trop flagrante comme étant des liquides gastriques légèrement teintés par la bile. En principe, nous acceptons sans contrôle radioscopique, pour le tubage simple, les liquides jaune d'or qui ont une concentration en bilirubine de 1 pour 4.000 et nous rejetons délibérément chez les sujets non ictériques les liquides qui ont une concentration de l'ordre de 1 pour 10.000, 1 pour 7.000 voire même de 1 pour 5.000. L'examen radioscopique montre en effet que chez les malades sans ictère, ces biles jaune pâle proviennent de l'estomac et non point de la cavité duodénale.

L'ÉPREUVE DE MELTZER-LYON

L'épreuve de Meltzer-Lyon mérite de nous retenir davantage, car, suivant les techniques qu'ils emploient, les auteurs divergent d'opinion, tantôt célébrant, tantôt discutant les renseignements que l'on peut en tirer.

Les trois biles duodénales.

On sait que cette épreuve consiste à comparer la bile A dite cholédocienne à la bile B vésiculaire et à la bile C dite hépatique. Si l'on accepte comme bile A tous les liquides jaune-pâle dont nous venons de faire le procès, à plus forte raison si l'on se contente de qualifier de bile cholédocienne un liquide non coloré comme le font certains auteurs américains, il n'est pas douteux qu'à tout coup on aura des épreuves de Meltzer-Lyon positives. La bile qui vient ensuite, lorsque l'olive s'est nettement engagée dans le duodénum, est, par comparaison, très jaune et c'est ce qui explique pourquoi de nombreux auteurs qualifient de bile B vésiculaire des biles dont la concentration en pigments ne dépasse guère 1 pour 3.000, voire même 1 pour 5.000. Il va de soi que si l'on néglige d'apprécier la coloration des échantillons consécutifs de bile et de rechercher systématiquement la bile C, dans tous les cas on aura très facilement des réactions de Meltzer-Lyon positives, puisque la bile B vésiculaire

n'aura comme point de comparaison que la bile A jaune pâle, dont l'origine duodénale est loin d'être établie.

Nous avons toujours pensé qu'à défaut d'un contrôle radioscopique pour reconnaître que l'olive était en bonne position, la bile A devait au moins témoigner de son origine duodénale par une certaine richesse en pigments. Nous n'acceptons comme bile A, dite cholédocienne, que les biles ayant une teneur en bilirubine de 1 pour 3 ou 4.000. Et loin de nous contenter de cet élément de contrôle, nous attendons, pour nous prononcer sur l'origine vésiculaire de la bile B, qu'une bile C, beaucoup plus pâle, ait fait dans une troisième étape son apparition : *la bile B ne peut être attribuée à la vésicule que lorsqu'elle est encadrée par deux biles plus pâles.* En cas de doute, il sera toujours prudent de vérifier, par le contrôle radioscopique, que le tube d'Einhorn est en bonne position.

Il faut savoir également, et ce n'est point pour simplifier l'interprétation, qu'à la suite d'une injection intra-duodénale de sulfate de magnésie on peut observer tardivement une hypersécrétion gastrique qui, diluant brusquement la bile duodénale, fait croire, bien à tort, que l'on est à la fin d'une éjaculation vésiculaire et que la bile C, très pâle, est une bile exclusivement hépatique. Cette cause d'erreur n'est point toujours facile à reconnaître, car la réaction au tournesol de la prétendue bile C diluée par le suc stomacal n'est pas nécessairement acide.

La teneur en pigments.

Quelle doit être la concentration en pigments de la bile B, dite vésiculaire, chez un sujet normal? *L'épreuve de Meltzer Lyon n'a de valeur à nos yeux que lorsqu'elle enregistre des variations très importantes dans la teneur de la bile en pigments ou en cholestérine.*

On ne doit pas oublier en effet qu'en l'absence de la vésicule et sans la moindre intervention d'un cholagogue, la teneur en pigments de la bile hépatique peut varier du simple au double. MM. Gilbert, Chabrol et Bénard l'ont bien montré en 1912 lorsqu'ils ont étudié sur une vingtaine de chiens porteurs d'une fistule cholédocienne l'hyperbiligénie que provoquent les injections intraveineuses d'hémoglobine. La bile de tous ces animaux privés de leur vésicule avait été analysée plusieurs demi-heures avant l'injection. Il suffira de se reporter au protocole de ces expériences pour constater que la coloration du liquide recueilli par la fistule biliaire était loin d'être uniforme. De notre côté, par le tubage duodénal nous avons pu faire la même constatation sur trois malades cholécystectomisés. Chez l'un d'entre eux la teneur en pigments oscille durant l'épreuve de 1 pour 2.500 à 1 pour 4.000 en passant par le chiffre de 1 pour 2.000. Chez un autre nous enregistrons les trois chiffres suivants en l'espace d'une heure : 1 pour 5.000, 1 pour 3.600, 1 pour 4.000.

Une épreuve de Meltzer-Lyon n'est positive à nos yeux que lorsqu'on voit les éléments de la bile varier du simple au triple entre les biles A et C d'une part et la

bile B de l'autre. C'est ainsi que chez un sujet normal nous avons vu la bilirubine quintupler, passant de 1 pour 1.000 (Bile A) à 1 pour 200 (Bile B) et à 1 pour 1.000 (Bile C), ou bien encore quadrupler passant de 1 pour 3.200 (Bile A) à 1 pour 900 (Bile B). Lorsqu'on voit s'écouler ces biles B, presque noirâtres, nettement encadrées par deux biles plus claires, personne ne peut mettre en doute l'interprétation physiologique que Meltzer et Lyon ont donné de leur épreuve : le sulfate de magnésie a bien eu pour effet de provoquer des contractions vésiculaires. Mais, nous tenons à le souligner, chez un sujet normal, cette bile B vésiculaire ne fait nettement sa preuve que lorsqu'elle atteint ce degré extrême de coloration ; son individualité ne peut être affirmée en toute certitude que lorsque le taux des pigments, supérieur à 1 pour 1.000, est trois à quatre fois plus élevé que celui des deux biles A et C qui l'encadrent.

Avec quelle fréquence observe-t-on des biles B vésiculaires nettement cataloguées? Nous avons le regret de l'écrire, elles sont loin d'être monnaie courante même à l'état physiologique. Nous souscrivons volontiers pour notre part aux conclusions récentes de Winterstein de Zurich lorsque cet auteur écrit qu'après injection de sulfate de magnésie par la sonde duodénale l'apparition de la bile vésiculaire brun foncé a fait défaut dans 50 % des cas physiologiques.

La teneur en cholestérine.

En l'absence des pigments, peut-on définir la bile B vésiculaire en faisant état des teneurs respectives en

cholestérine des 3 biles A, B et C? — Théoriquement la distinction paraît possible puisque, à l'état physiologique, la vésicule représente une véritable mare stagnante où les dépôts cholestériniques peuvent s'accumuler. La bile vésiculaire, recueillie par ponction en sa totalité, semble *a priori* devoir renfermer une plus forte proportion de cholestérine par rapport aux pigments que les biles A et C recueillies dans le canal hépato-cholédoque après exclusion de la vésicule. Mais en est-il ainsi lorsqu'on se borne à recueillir la bile vésiculaire par le tubage duodénal? Chiray et les Américains le pensent, en écrivant qu'à l'état normal la bile B, dite vésiculaire, contient une plus forte proportion de cholestérine que la bile A par rapport à la bilirubine. La bile B vésiculaire traduirait ainsi une dissociation cholestérino-pigmentaire. Jusqu'à présent nous n'avons pas eu l'occasion de faire cette constatation, qui ne ressort d'ailleurs point du tableau suivant, publié par M. Chiray comme étant la moyenne de ce que l'on observe à l'état physiologique :

Epreuve de Meltzer-Lyon, d'après Chiray.

Bile A, moyennement colorée.

Pigments biliaires . .	1 pour 10.000
Sels biliaires	175 à 185 gouttes
Cholestérine	traces à 0 gr. 60

Bile B, beaucoup plus colorée.

Pigments biliaires . .	1 p. 2.000 à 1 p. 3.000
Sels biliaires	180 à 190 gouttes
Cholestérine	0 gr. 75 à 2 gr. 40

Bile C, moins colorée que la bile A.

Pigments biliaires . .	1 pour 15.000
Sels biliaires	175 à 185 gouttes
Cholestérine	traces à 0 gr. 20

Epreuve de Meltzer-Lyon chez le sujet normal, d'après une de nos observations

Chez le sujet normal nous avons toujours vu les pigments et la cholestérine progresser ou diminuer parallèlement dans les trois échantillons de bile :

Bile A

Pigments biliaires . .	1 pour 880
Cholestérine	0 gr. 44 par litre

Bile B

Pigments biliaires . .	1 pour 220
Cholestérine	1 gr. 70 par litre

Bile C

Pigments biliaires . .	1 pour 640
Cholestérine	0 gr. 54 par litre

On remarquera que dans ce tableau ne figurent point les sels biliaires. Nous allons voir en effet qu'ils ne peuvent être mesurés par la stalagmométrie durant l'épreuve de Meltzer-Lyon, étant données les modifications importantes qu'imprime à la tension superficielle de la bile une trace même infinitésimale de sulfate de magnésie.

LES MÉTHODES DE DOSAGE DES PIGMENTS, DES SELS ET DE LA CHOLESTÉRINE

Dosage des pigments biliaires.

La détermination de la bilirubine duodénale peut être faite par la *méthode de l'anneau bleu limite*, dont MM. Gilbert et Herscher ont souligné l'intérêt pour le dosage de la cholémie sanguine.

Comme les pigments biliaires figurent dans le suc duodénal en solution fort concentrée, on peut également les mesurer en ayant recours à la *méthode colorimétrique*. Dans nos recherches, comme nous l'avons déjà indiqué en 1922, il nous a paru très simple d'employer cette méthode, en prenant comme étalon une solution d'acide chromique dont la coloration correspondait à une teneur en bilirubine de 1 gramme pour 8.000. Cette méthode nous a donné les mêmes chiffres que la cholémimétrie de Gilbert et Herscher, c'est-à-dire en moyenne 1 pour 2.500, pour le liquide duodénal physiologique, recueilli directement sans recourir à l'épreuve de Meltzer-Lyon. Ces résultats sont fort différents de ceux que mentionnent MM. Chiray et Lebon dans leur monographie, lorsqu'ils relatent par la méthode de Gilbert et Herscher des concentrations de bilirubine variant de 1 pour 40 à 1 pour 360 chiffre minimum. Nous ferons remarquer à ce propos que les plus fortes cholémimétries enregistrées jadis par MM. Gilbert et Herscher étaient, dans l'ictère grave, de

1 pour 900 à 1 pour 860. Il suffira de comparer à l'œil nu le sérum d'un malade atteint de spirochétose ictérigène à la bile duodénale d'un sujet normal pour reconnaître que cette dernière a une coloration très notablement inférieure à celle des sérums ictériques les plus riches en pigments.

En employant la *méthode de Fouchet*, qui consiste à doser par voie colorimétrique la bilirubine transformée en biliverdine sous l'action de l'acide trichloracétique et du perchlorure de fer, Chiray dit avoir obtenu, pour le liquide duodénal normal, des chiffres qui oscillent entre 1 pour 10.000 et 1 pour 15.000.

La méthode colorimétrique que nous avons proposée a été adoptée par M. Libert. Son principal avantage est son extrême simplicité. Il importe toutefois d'opérer sur la bile fraîchement recueillie, pour éviter les oxydations qui donnent naissance à la biliverdine, et le trouble qui se produit spontanément et assez rapidement lorsque le liquide est abandonné dans le laboratoire. Pour faire la colorimétrie il ne sera généralement pas nécessaire de recourir à la centrifugation.

Dosage des sels biliaires.

L'étude des sels biliaires qui est si malaisée lorsqu'on la pratique sur les urines et le sérum sanguin, en raison de la faible proportion de ces substances dans les milieux organiques, apparaît, au contraire, relativement facile dans le liquide duodénal, où les sels figurent en des quantités appréciables, pouvant atteindre plusieurs grammes par litre.

La *réaction de Pettenkofer* est ici des plus nettes, même sur les liquides que l'on a dilués cent et deux cents fois leur volume, et l'on peut, grâce à la méthode des dilutions successives, jeter les bases d'un dosage par réaction limite, que vient ensuite contrôler l'examen au spectroscope.

En fait, il n'est point nécessaire de recourir à la réaction de Pettenkofer. Les quantités de sels que renferme la bile sont d'un ordre suffisamment élevé pour que les *variations de la tension superficielle* permettent d'en effectuer facilement la mesure et, en pratique, on peut se contenter de la technique suivante, qui se prête fort bien à des dosages comparatifs : le liquide duodénal est dilué de plusieurs fois son volume dans de l'eau distillée, en des proportions telles que les 5 centimètres cubes du compte-gouttes de Duclaux donnent un chiffre de gouttes très voisin de cent vingt. Nous rapportant à la courbe que Chabrol et Bénard ont publiée jadis (figure 1), et qu'ils ont construite artificiellement, en partant d'une solution de glycocholate de soude dans de l'eau distillée, nous voyons que ce chiffre de cent vingt gouttes correspond sensiblement à 0 gr. 50 de glycocholate par litre. Il est dès lors facile, après avoir tenu compte du taux de la dilution, de traduire en glycocholate de soude la teneur en sels biliaires du liquide duodénal. Bien entendu, il ne s'agit là que d'une méthode très approximative. La réaction du liquide que ramène le tubage n'est point toujours rigoureusement la même, encore que les dilutions considérables que l'on est obligé d'effectuer la rapprochent sensiblement de la neutralité. Il est bien certain, égale-

ment, que les proportions respectives du glycocholate et du taurocholate de soude subissent d'un sujet à l'autre d'assez grandes variations. Nous tenons à faire nous-même ces quelques objections avant de rapporter nos chiffres, mais telle quelle cette méthode nous paraît suffisante pour débrouiller les grandes lignes d'une question sur laquelle on ne possède, à l'heure actuelle, aucun document et qui pourra dans la suite faire l'objet de dosages plus rigoureux.

Nos résultats sont exprimés en grammes par litre. Et ici encore, comme pour les pigments, nous devons regretter de ne pouvoir les présenter en tenant compte du volume total de la bile excrétée. Toutefois, il nous est possible de comparer entre elles les proportions respectives des sels et des pigments et c'est ainsi que nous avons dénommé *indice biliaire* un rapport $\frac{\text{sels}}{\text{pigments}}$ dont les variations, nous allons le voir, ne sont pas sans intérêt à l'état pathologique.

Chez les sujets normaux que nous avons examinés, les chiffres moyens de sels biliaires ont été par litre de 8 à 10 grammes. Le rapport $\frac{\text{sels}}{\text{pigments}}$ s'est traduit en moyenne par un indice biliaire de 20.

Il va de soi que le *dosage stalagmométrique des sels biliaires ne peut être effectué que sur la bile diluée de* 10 *à* 20 *fois son volume* au minimum, chez un sujet normal. La courbe ci-jointe (fig. 1) nous montre en effet que, lorsque les sels dépassent un certain taux de concentration,

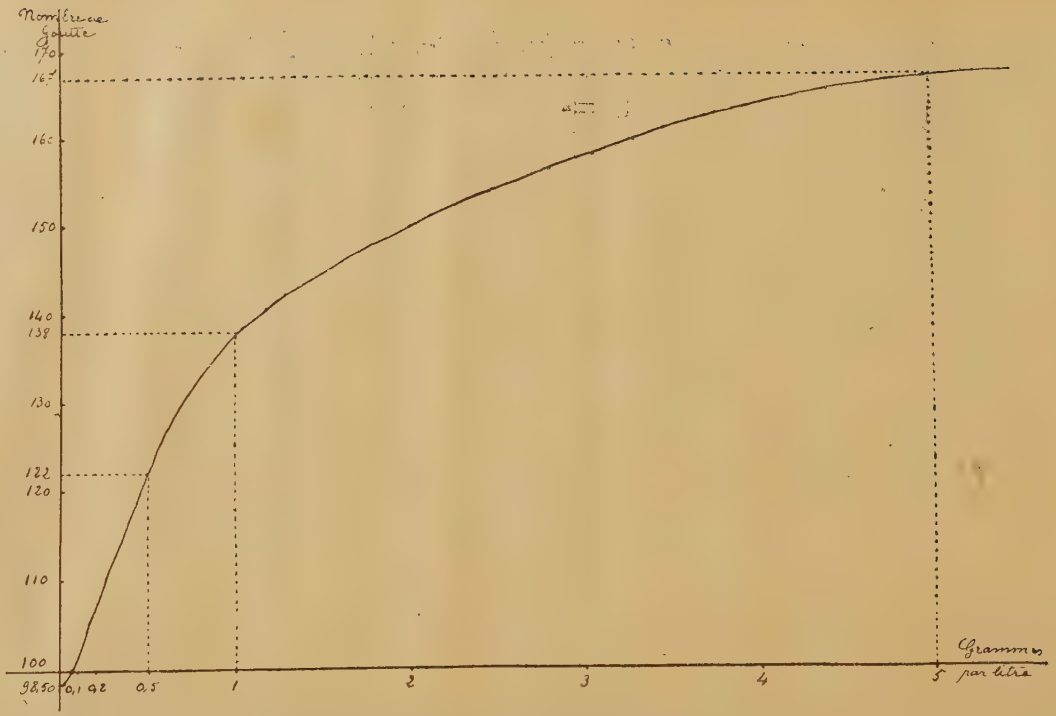

FIG. 1. — Courbe de la tension superficielle de différentes solutions de sels biliaires (la tension est exprimée en gouttes).

pour des stalagmométries comprises entre 125 et 160 gouttes par exemple, la courbe cesse d'être ascendante et prend de plus en plus la forme d'une parabole, tendant à devenir horizontale. Pour des chiffres de 170 à 185 gouttes on ne sait plus si l'on a affaire à 5 ou à 10 grammes de sels biliaires. On entrevoit par là tout l'intérêt des dilutions appropriées, qui ont pour but de ramener la tension superficielle du liquide duodénal au voisinage de 120 gouttes, c'est-à-dire dans une zone où la progression de la courbe est verticalement ascendante.

Il faut savoir aussi que la stalagmométrie n'est point praticable sur un liquide duodénal imprégné de sulfate de magnésie. Cette substance a sur les solutions de sels biliaires un pouvoir dénivellant bien plus marqué encore que celui du chlorure de sodium qui représente, comme on le sait, une cause d'erreur importante lorsqu'on pratique dans les urines le dosage des glyco-taurocholates par la stalagmométrie. Sur le liquide duodénal dilué de quinze à vingt fois son volume, l'intervention du chlorure de sodium est négligeable, mais on ne peut en dire autant du sulfate de magnésie, comme en témoigne l'expérience suivante : un échantillon de bile dilué à 1 pour 40 donne à la stalagmométrie 122 gouttes. A 10 centimètres cubes de cette dilution on ajoute dix gouttes de la solution de sulfate de magnésie, à 25 % et l'on obtient alors 142 gouttes pour les 5 centimètres cubes du compte-gouttes de Duclaux. En ajoutant seulement 5 gouttes de solution magnésienne, on obtient 139 gouttes. Avec 2 gouttes la stalagmométrie donne 137 gouttes ; enfin avec

une goutte de la solution aqueuse de sulfate de magnésie, le résultat est de 135 gouttes.

Si l'on voulait apprécier la quantité des sels biliaires contenus dans les 3 biles A, B et C *dans l'épreuve de Meltzer-Lyon, ce serait à la méthode chimique de Pettenkofer* qu'il faudrait avoir recours, en utilisant le dosage par réaction limite que nous avons proposé.

Dosage de la cholestérine duodénale.

Pour doser la cholestérine, nous avons employé la méthode colorimétrique de Grigaut en opérant non pas sur 2 centimètres cubes de liquide, comme on le fait pour le sérum sanguin, mais sur 5 centimètres cubes de liquide duodénal.

Les 5 centimètres cubes de liquide duodénal sont additionnés de 1 c. c. 5 de lessive de soude à 5 % et le volume est complété à 15 centimètres cubes avec de l'alcool à 95. Ce mélange est introduit dans l'ampoule à décantation, puis on verse de l'éther sulfurique jusqu'au trait supérieur. On agite doucement. Le contenu de l'ampoule se sépare, après repos, en deux couches, dont la supérieure est représentée par l'éther tenant en solution la cholestérine. Après avoir fait écouler le liquide inférieur, on lave l'éther surnageant à plusieurs reprises avec de l'eau distillée. La dernière eau de lavage étant écoulée, après décantation, on recueille dans une capsule de porcelaine le liquide éthéré. L'ampoule est lavée avec de l'éther que l'on ajoute au liquide précédemment recueilli. Le tout est évaporé au bain-marie. Pour la suite de

l'opération on observe exactement la technique de Grigaut. Cependant il nous a paru préférable, pour établir l'égalité des teintes de la solution témoin et de la solution à doser, d'utiliser le colorimètre de Bénard et Baudouin.

Étude du processus inflammatoire et des éliminations provoquées.

En dehors de l'étude des pigments, des sels et de la cholestérine, bien d'autres recherches peuvent être effectuées sur le liquide duodénal. Nous n'insisterons pas sur les éléments qui permettent de caractériser le *processus inflammaloire* (albumine, examen cytologique et bactériologique du liquide recueilli dans un tube stérile et immédiatement centrifugé). Nous reviendrons sur tous ces points à propos du diagnostic de la lithiase biliaire. Le lecteur trouvera de même dans un paragraphe spécial tout ce qui concerne les substances dont *l'élimination hépatique* peut être suivie par la sonde d'Einhorn (bleu de méthylène, indigo carmin, phtaléine tétrachlorée et salicylate de soude).

CHAPITRE II

L'ÉLIMINATION DES PIGMENTS BILIAIRES

Polycholie. — Rétention. — Acholie.

On emploie couramment en pathologie hépatique et en particulier dans l'étude des ictères les dénominations de polycholies, de rétention et d'acholie, dont personne ne songe à contester la signification clinique : un malade ictérique présente-t-il des selles bilieuses ou des vomissements bilieux ? on parle de polycholie. On affirme la rétention toutes les fois qu'un malade ictérique a des selles décolorées blanc mastic ; et l'on dit qu'il y a acholie lorsqu'un sujet, qui n'est point jaune, a des matières dont la couleur blanche ou grisâtre laisse entrevoir leur pauvreté en bilirubine. A ce mot d'acholie vient s'associer généralement l'idée que le sujet qui en est atteint présente de l'insuffisance du foie.

Le tubage duodénal est venu nous montrer, dans ces dernières années, qu'il fallait apporter quelques réserves à ces définitions : l'étude des polycholies, des rétentions biliaires, de l'acholie doit être reprise aujourd'hui sur des bases nouvelles. Malheureusement, s'il est facile par le tubage duodénal de recueillir des pigments biliaires il est malaisé d'en apprécier la quantité. Sans doute on

peut dire : tel échantillon de bile renferme tant de centigrammes de bilirubine par litre, mais comment mesurer le volume de la bile excrétée? Il suffit de réfléchir un instant pour voir les très nombreux facteurs qui peuvent entraver la solution de ce problème. Sans parler de la dilution qui résulte de la présence en quantité plus ou moins abondante du suc gastrique ou de la salive, nous trouvons d'abord comme cause d'erreur l'intervention physiologique de la vésicule biliaire, dont les éjaculations intermittentes sont susceptibles de faire varier la teneur de la bilirubine au litre. Nous savons d'autre part que la sécrétion hépatique de la bile dépend elle-même de toute une série de facteurs dont l'épreuve de Meltzer-Lyon nous donne un aperçu. Voilà à première vue une série de causes d'erreurs qui rendent très délicate l'étude quantitative des pigments biliaires. Mais il y a plus, le tubage duodénal dont les résultats sont ainsi viciés permet d'autant moins de faire un dosage absolu de la bilirubine que l'on n'est jamais sûr de recueillir la totalité de la bile excrétée par le canal cholédoque. Il ne faut donc pas lui demander une précision mathématique qu'il ne peut nous donner et nous nous sommes toujours gardés, pour notre part, de lui faire dire plus qu'il ne pouvait indiquer.

Certains auteurs comme Jones ont été plus affirmatifs lorsqu'ils ont cherché à suivre, par le tubage, tout le cycle de la transformation de l'hémoglobine en bilirubine dans le processus hémolytique qui caractérise l'hémoglobinurie. Théoriquement le fait est possible, pratiquement il nous paraît assez risqué. Bornons-nous à dire simplement : ici, la bile très colorée s'écoule très abon-

damment, remplissant en un quart d'heure un volume de trois ou quatre tubes de 10 centimètres cubes ; là, au contraire, la bile s'écoule avec difficulté non plus par siphonnage spontané mais pas aspiration à la seringue. Ce sont là les seules précisions que l'on puisse fournir à l'heure actuelle sans s'exposer à des erreurs grosses de conséquences théoriques et pratiques.

C'est avec ces réserves que nous allons exposer nos résultats à l'état normal et à l'état pathologique. Nous verrons ensuite les conclusions que l'on peut en tirer sur le sens qu'il faut accorder à ces trois termes : polycholie, rétention, acholie

LES FAITS

État normal.

A l'état normal, nos recherches ont porté sur quatorze sujets qui, tubés à jeun sans épreuve de Meltzer-Lyon, nous ont donné les chiffres extrêmes de 1 pour 7.000 à 1 pour 800. Le plus grand nombre d'entre eux sont compris entre 1 pour 2.000 et 1 pour 3.000. Le chiffre de 1 pour 800 est un chiffre exceptionnel qui laisse entrevoir une importante participation de la vésicule. En ce qui concerne les chiffres de 1 pour 7.000, nous tenons à faire remarquer que les tubages qui nous ont permis de les recueillir n'ont pas eu le contrôle de l'examen radioscopique. Suivant toute probabilité, ces liquides relativement pauvres en bilirubine représentent tout simplement de la bile diluée, recueillie dans l'estomac par la

sonde. De nombreux examens radioscopiques nous ont montré par la suite qu'au-dessous de 1 pour 4.000 le plus souvent l'olive n'avait pas franchi le pylore. Et c'est là, entre parenthèses, une considération qui a une très grosse importance pour qui veut interpréter les résultats de l'épreuve de Meltzer-Lyon. Ce serait une grave erreur de qualifier de bile A ces biles gastriques pâles en couleur, pour les comparer à des biles B qui, bien que plus colorées, ne sont pas nécessairement des biles vésiculaires.

ÉTAT PATHOLOGIQUE

a) *Ictère chronique splénomégalique :* 1 observation.

Chiffres extrêmes	1 pour 262
	1 pour 300
Chiffre moyen	1 pour 280

b) *Cholémie familiale :* 2 observations.

Chiffres extrêmes	1 pour 750
	1 pour 1.600
Chiffre moyen	1 pour 1.160

c) *Malade splénectomisé pour ictère chronique splénomégalique :* 1 observation.

Chiffres extrêmes	1 pour 900
	1 pour 1.350
Chiffre moyen	1 pour 1.085

d) *Ictères de l'obstruction cholédocienne :* 2 observations.

Chiffres extrêmes. . . .	1 pour 30.000
	1 pour 1.900

e) *Ictères non lithiasiques :* 27 observations.

Chiffres extrêmes	1 pour 20.000
	1 pour 880
Chiffre moyen.	1 pour 1.960

f) *Cirrhoses veineuses :* 22 observations.

Chiffres extrêmes	1 pour 5.600
	1 pour 1.000
Chiffre moyen	1 pour 1.970

g) *Diabète :* 6 observations.

Chiffres extrêmes	1 pour 5.000
	1 pour 600
Chiffre moyen.	1 pour 1.000

h) *Grossesse :* 6 observations.

Chiffres extrêmes	1 pour 4.800
	1 pour 1.600
Chiffre moyen	1 pour 2.090

i) *Lithiase biliaire :* 9 observations.

Chiffres extrêmes	1 pour 4.000
	1 pour 720
Chiffre moyen	1 pour 1.440

CONCLUSIONS

Munis de ces résultats, quelles conclusions d'ensemble pouvons-nous tirer du tubage duodénal sur le sens qu'il convient d'accorder à ces trois termes : polycholie, rétention, acholie pigmentaire ?

Polycholies.

Il existe des polycholies pigmentaires incontestables. L'*ictère chronique splénomégalique* avec fragilité globulaire en témoigne, puisque c'est lui qui donne le chiffre le plus élevé de nos statistiques : 1 pour 260 de bilirubine.

Cette constatation est bien en accord avec la définition classique des ictères par hyperhémolyse, qui dépendent comme on le sait d'une formation exagérée de pigments biliaires. On ne saurait être surpris également de voir

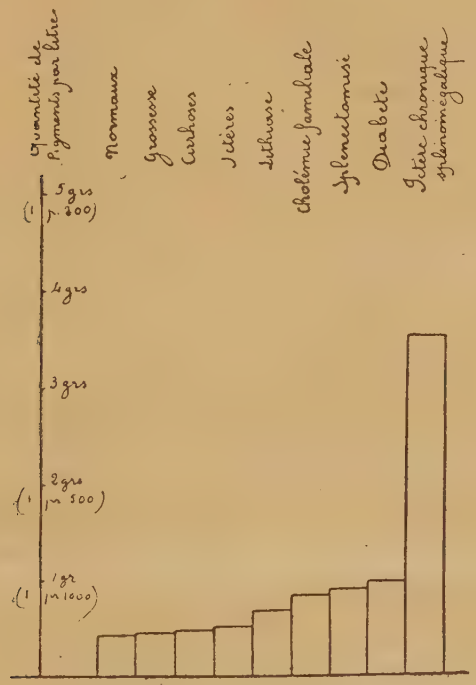

Fig. 2. — Pigments biliaires.

l'ictère par polycholie subir une *amélioration notable à la suite de la spléneclomie.* Telle fut l'histoire de cet opéré de M. Hartmann que nous avons étudié avec MM. Chabrol et Bénard et dont le liquide duodénal donne actuellement une teneur en bilirubine comprise entre 1 pour 900 et 1 pour 1.350, alors que la jaunisse a totalement rétrocédé ainsi que les pigments urinaires. Cette amélioration est incontestable, notons toutefois qu'elle n'est

pas complète, car ce chiffre de bilirubine est relativement fort. On ne saurait en être surpris lorsque l'on mesure la résistance globulaire : le processus hémolytique n'est pas totalement éteint puisque le malade présente encore un certain degré de fragilité des hématies : 0,58 au lieu de 0,72 avant l'opération. Cette observation clinique, notons-le en passant, est en parfait accord avec l'expérience classique de Pugliese qui a montré qu'à la suite de l'ablation de la rate, chez un chien porteur d'une fistule biliaire, il se produisait presque immédiatement une diminution très sensible de la quantité des pigments excrétés par le foie.

La *cholémie familiale* dont la parenté avec l'ictère chronique splénomégalique ressort sans conteste des observations de M. Gilbert et de ses élèves traduit, elle aussi, au tubage duodénal un certain degré de polycholie. Elle nous a permis d'enregistrer le chiffre élevé de 1 pour 750 de bilirubine dans une observation où le drainage de la bile était particulièrement abondant. Le même sujet présentait une cholémie sanguine de 1 pour 5.500 c'est-à-dire sept fois supérieure à la cholémie physiologique. Nous soulignons cette polycholie qui, malgré l'absence de la fragilité globulaire, — ce malade avait une résistance absolument normale, — témoigne une fois de plus du rôle considérable que joue l'hémolyse dans la pathogénie des ictères acholuriques simples.

Il eut été intéressant de pratiquer le tubage chez des malades atteints d'*ictère toxi-infectieux* comme l'ictère spirochétosique, à la phase où les matières fécales conservent leur coloration normale ou même présentent un

certain degré de surcoloration. C'est une lacune que nous n'avons pu combler dans notre statistique. Nous n'avons pas eu davantage l'occasion d'étudier des sujets atteints d'ictère grave avec flux bilieux. Tout porte à penser que chez les malades de ce groupe la bilirubine duodénale atteint des chiffres supérieurs à 1 pour 1.000.

L'ictère des cirrhoses veineuses fournit à cet égard des renseignements précieux. Chez un malade ascitique, dont le sérum sanguin contenait 1 pour 6.400 de bilirubine, nous avons trouvé dans le duodénum le chiffre de 1 pour 1.300. Ce malade avait une rate manifestement augmentée de volume et, bien que sa résistance globulaire ne différât en rien de la résistance normale, nous nous sommes demandé s'il ne fallait point faire dépendre d'un processus hémolytique le chiffre élevé de pigments que l'on constatait dans sa bile particulièrement abondante.

Les cirrhoses nous ont d'ailleurs surpris en nous donnant à maintes reprises des liquides hypercolorés. Nous l'avons constaté aussi bien dans les formes hypertrophiques que dans les hépatites dégénératives les plus manifestes. A en juger par le seul exemple de la cirrhose de Laënnec, ce serait une grave erreur que de vouloir apprécier l'état fonctionnel de la cellule hépatique en se basant sur les renseignements que fournit la sécrétion duodénale. « Quel que soit le rôle que l'on veuille bien prêter à la glande hépatique, écrivions-nous en 1922, qu'on la considère en physiologie comme l'agent élaborateur de la bilirubine ou que l'on voit en elle le simple filtre chargé d'éliminer les pigments biliaires du courant

sanguin, dans toutes les conceptions on est conduit à s'étonner de l'abondance des pigments biliaires dans le duodénum des cirrhotiques. » M. Chiray a confirmé depuis lors cette notion.

LES RÉTENTIONS

Le tubage duodénal, comme on pouvait s'y attendre, a montré des rétentions biliaires manifestes chez des sujets atteints de *cancer du pancréas* ou de *cancers des voies biliaires* secondaires à des néoplasmes gastro-intestinaux. Cependant il faut bien savoir qu'au degré maximum de l'ictère du cancer pancréatique, alors que les matières fécales sont complètement blanc mastic, il existe toujours dans le duodénum une certaine quantité de bilirubine. Dans les rétentions les plus accusées nous avons noté des chiffres compris entre 1 pour 30.000 et 1 pour 10.000 qu'explique dans une certaine mesure la dilution par la salive ou le suc gastrique de la quantité infime de bilirubine qui parvient encore dans l'intestin.

Il n'en est pas ainsi au cours des *ictères du type catarrhal* et des *ictères toxi-infectieux* qui ne relèvent point d'une obstruction mécanique du canal cholédoque. Dans les ictères catarrhaux la bilirubine recueillie par tubage figure en proportion relativement élevée 1 pour 1.500 à 1 pour 2.000 et cela contrairement à l'attente chez des malades extrêmement jaunes ayant une cholémie pigmentaire de 1 pour 1.200 et présentant d'autre part des matières fécales complètement blanches. MM. Carnot et Libert ont fait de leur côté cette constatation qui à

première vue semble paradoxale. Reconnaissons cependant que si cette bile est riche en pigments lorsqu'on se place au point de vue qualitatif de sa concentration, elle est pauvre en bilirubine lorsqu'on la mesure quantitativement. Dans la majorité des cas le volume de cette bile colorée est très faible. Il faut l'aspirer en quelque sorte goutte à goutte au moyen d'une seringue alors qu'à l'état normal et au cours des véritables ictères par polycholie le drainage s'effectue spontanément en grande abondance et par simple siphonnage. On conçoit que chez de semblables sujets un afflux intempestif de salive ou de suc gastrique puisse diluer cette minime quantité de bile et faire croire momentanément à l'élimination d'un liquide abondant quoique, à vrai dire, pâle en couleur. Par cet exemple nous entrevoyons une fois de plus les difficultés que l'on rencontre à chaque pas dans l'étude de la secrétion biliaire recueillie par tubage et les réserves que l'on doit apporter dans l'interprétation des résultats.

L'ACHOLIE

Reste à examiner à la faveur du tubage duodénal le groupe de l'acholie pigmentaire. Nous en avons recueilli un bel exemple chez un malade qui ne présentait pas la moindre coloration ictérique des téguments et dont les matières blanc-grisâtre ne renfermaient point la moindre trace de bilirubine. Devait-on conclure, comme on le fait si souvent en clinique, que le foie de ce malade était « insuffisant ». Le tubage duodénal nous a précisément

montré le sens qu'il convenait d'accorder à cette acholie pigmentaire. La bile de ce sujet était aussi riche qu'une autre en pigments biliaires et atteignait le taux de 1 pour 1.500 de bilirubine ; tout porte à penser que chez ce malade, comme dans nombre d'observations très comparables, cette prétendue acholie relevait non point d'une insuffisance du foie à secréter ou à excréter les pigments biliaires, mais plutôt d'une intervention de l'intestin, réduisant la bilirubine jusqu'au point de la faire disparaître et de donner aux matières, riches en stercobiline, une coloration grisâtre. Cette constatation est grosse de conséquences pratiques, car les malades sont légion que l'on a qualifiés d'hépatiques sur le seul aspect de l'acholie pigmentaire, alors qu'il s'agissait surtout d'intestinaux. Le fait est intéressant également au point de vue théorique, car il touche au problème de la genèse de l'hydro-bilirubine que le tubage duodénal, nous allons le voir, permet dans une certaine mesure d'aborder.

L'HYDROBILIRUBINE DUODÉNALE

Nous reproduisons ici ce que nous avons déjà écrit sur cette question dans notre communication de décembre 1922 avec MM. Chabrol et Bénard :

« Pour rechercher l'hydrobilirubine duodénale nous avons eu recours à la méthode classique par le chloroforme et l'acétate de zinc en solution alcoolique. La bile légèrement étendue d'eau était additionnée de 1 /10 de chloroforme et agitée lentement à différentes reprises

pour prévenir l'émulsion. Une fois décanté, le chloroforme était recueilli au moyen d'une pipette, puis additionné de quelques gouttes d'acétate de zinc. La recherche du chromogène était ultérieurement pratiquée après adjonction d'une trace de liqueur de Gram.

Il importe d'effectuer l'étude de l'hydrobilirubine sur le liquide duodénal fraîchement recueilli, car, au bout de quelques heures, la réduction et l'hydratation de la bilirubine ne tardent pas à se produire *in vitro* dans ce milieu complexe que représente le milieu duodénal. »

Sur les liquides qui viennent d'être prélevés, il n'est point rare de rencontrer des traces d'hydrobilirubine ou de chromogène. Au cours de nos recherches, la réaction s'est montrée positive quatre fois sur cinq dans l'hyperchlorhydrie, six fois sur treize dans les cirrhoses, deux fois sur dix-sept dans l'ictère catarrhal. Nous rapportons ces résultats à titre documentaire, sans vouloir les faire intervenir dans le débat déjà ancien de l'origine hépatique de l'urobilinurie. Il est, d'ailleurs, fort légitime de penser que cette hydrobilirubine a pu prendre naissance directement aux dépens de la bilirubine dans les voies biliaires ou au contact de la muqueuse duodénale, sans qu'il soit nécessaire de mettre en cause la cellule glandulaire du foie.

Il est vraisemblable également que la bilirubine représente la source de la stercobiline intestinale que l'on rencontre dans les fèces des malades atteints d'un ictère catarrhal, et nous ne croyons point, jusqu'à plus ample informé, qu'il y ait lieu d'expliquer la présence de cette stercobiline par l'élimination intestinale

de l'urobiline sanguine. Nous avons vu précédemment que le tubage nous avait toujours permis de déceler une quantité notable de bilirubine dans le duodénum des malades qui présentaient un ictère catarrhal. En cela, nos conclusions se trouvent en désaccord avec la thèse de M. Feinstein, qui, sur l'instigation de M. Brulé, étaye précisément l'origine sanguine de la stercobiline sur ce fait que, dans l'ictère par rétention, le tubage duodénal ne lui a point permis de déceler la trace de pigments biliaires. »

M. Chiray a depuis lors consacré une communication à l'hydrobilirubine duodénale. Il rappelle que les auteurs américains ont voulu apprécier par les fluctuations de cette hydrobilirubine les destructions globulaires que l'on observe dans certaines affections comme l'anémie pernicieuse et les ictères hémolytiques. Il relate également que Strauss et Hahn en Allemagne ont conclu de leurs recherches que la bile duodénale contenait de l'urobiline d'une façon constante à l'état physiologique. M. Chiray a adopté la technique de MM. Grimbert et Poirot qui peut être ainsi résumée :

Elle consiste, dans ses grandes lignes, à transformer d'abord la bilirubine du liquide duodénal en biliverdine *insoluble dans le chloroforme* (ce qui évite toute défécation), puis, après épuisement par le chloroforme, à ajouter à ce dernier une solution chloroformique d'acétate de zinc obtenue dans des conditions spéciales.

Voici les détails de l'opération : dans un tube à essai on mesure 5 centimètres cubes du liquide duodénal et 5 centi-

mètres cubes d'acide chlorhydrique à 10 % et 1 goutte d'eau oxygénée. On mélange et on porte le tube dans un bain-marie bouillant pendant deux minutes. Le liquide se trouble et prend une coloration verte ou bleu-verdâtre par suite de la transformation de la bilirubine en biliverdine ou bilicyanine, en même temps qu'il se forme un précipité floconneux qui s'accole aux parois du tube en entraînant le pigment. On refroidit sous un courant d'eau et, sans avoir besoin de filtrer, on agite fortement le liquide avec 5 centimètres cubes de chloroforme. En général, celui-ci se sépare immédiatement sans s'émulsionner. Si la séparation tardait à se faire, on la favoriserait en plongeant le fond du tube dans de l'eau chaude.

On soutire le chloroforme avec une pipette effilée, on filtre, on y ajoute une pincée de sulfate de soude anhydre pour enlever les traces d'eau qu'il a pu entraîner et on le décante dans un tube sec.

On y verse ensuite 2 centimètres cubes d'une solution *chloroformique* d'acétate de zinc *anhydre* : une fluorescence verte indique la présence d'urobiline.

En appliquant cette technique à 24 liquides duodénaux, Chiray et Benda confirment d'abord la présence de l'urobiline en quantités minimes ou fortes dans le liquide duodénal des individus normaux. Comme nous l'avons dit précédemment, nous l'avons nous-mêmes observée d'une façon quasi constante chez les sujets atteints d'une dyspepsie banale du type hyperchlorhydrique. Dans deux cas d'ictère catarrhal, Chiray relate l'absence de ce pigment. Il faisait en effet défaut 4 fois sur 24 dans nos observations.

Soulignons une fois de plus que l'hydrobilirubine n'est point nécessairement le pigment du foie malade, puisqu'on l'observe à l'état physiologique, et que d'autre part elle fait défaut dans les ictères toxi-infectieux avec : décoloration des matières et confirmons ce que nous avons précédemment écrit c'est surtout de la présence de la bilirubine dans le duodénum et des réductions que ce pigment peut y subir que semble dépendre l'apparition de la stercobiline.

CHAPITRE III

L'ÉLIMINATION DES SELS BILIAIRES

Le problème des ictères dissociés.

L'étude des sels biliaires doit être abordée parallèlement à l'étude de l'excrétion duodénale des pigments biliaires. Théoriquement en effet, pour les sels comme pour les pigments, on peut entrevoir des acholies, des rétentions, des polycholies et dans ces trois chapitres on est en droit de se demander si les éléments constitutifs de la bile subissent les mêmes vicissitudes ou au contraire sont augmentés ou diminués dans des sens divergents. C'est ainsi que nous aurons à parler de polycholies totales et de polycholies dissociées, de rétentions totales et de rétentions dissociées, d'acholies totales et d'acholies dissociées.

Nous allons donc aborder toute une série de problèmes dont l'intérêt pratique et théorique est considérable, puisqu'il ne s'agit rien moins que d'étudier, sous le couvert de ces termes, les fonctions plus ou moins dissociées de la cellule du foie.

LES FAITS

Fidèle à notre plan d'exposition, nous relaterons d'abord les faits, tout en soulignant combien leur observation est délicate. Comme nous l'avons dit dans notre chapitre de technique, les méthodes dont nous disposons pour étudier les sels biliaires sont loin d'être parfaites. Elles sont suffisantes malgré tout pour nous donner un ordre de grandeur des pigments et des sels qui figurent dans l'intestin.

A vrai dire, ce n'est pas dans l'étude des rapports respectifs des pigments et des sels que résident les difficultés du dosage. Elles dépendent surtout de cette grande cause d'erreur que nous avons déjà longuement soulignée, et sur laquelle on ne saurait trop revenir toutes les fois que l'on parle du tubage duodénal, c'est qu'il est impossible de mesurer exactement par ce procédé d'exploration le volume total de la bile excrétée durant un laps de temps déterminé. On ne peut pas faire un dosage quantitatif des sels biliaires, pas plus que l'on ne peut pratiquer un dosage quantitatif des pigments. Il faut savoir se contenter de comparer les variations que peuvent présenter entre eux ces deux éléments constitutifs de la bile et c'est dans ce but que nous avons proposé de recourir à un rapport, le rapport $\frac{\text{sels}}{\text{pigments}}$, que nous avons dénommé l'*Indice biliaire*. Comme nous allons le voir, cet indice présente des oscillations qui ne sont pas sans intérêt au point de vue pathologique.

État normal

Chez les sujets normaux que nous avons examinés les chiffres moyens de sels biliaires ont été par litre de 9 grammes. Le rapport $\frac{\text{sels}}{\text{pigments}}$ s'est traduit en moyenne par un indice biliaire de 20.

État pathologique

A l'état pathologique, nous voyons se grouper **autour de ces chiffres normaux** des observations de lithiase biliaire et d'ictère chronique splénomégalique.

Lithiase biliaire : 9 observations.

Chiffres extrêmes . .	20 gr. et 6 gr. 66
Chiffre moyen . . .	12 grammes
Indice biliaire . . .	17 grammes

Ictère chronique splénomégalique : une observation donnant 12 grammes de sels biliaires par litre, chiffre légèrement supérieur à la normale, mais cependant très faible lorsqu'on le compare à l'abondance des pigments, 1 pour 260, si bien que l'indice biliaire était, dans ce cas particulier, remarquablement bas et ne dépassait guère le chiffre de 3. Nous verrons plus loin que cette observation fournit un très bel exemple de polycholie dissociée au profit des pigments.

Comme **chiffres de sels biliaires inférieurs à l'état normal**, mentionnons :

Les grossesses : 6 observations.

Chiffres extrêmes. . .	10 gr. et 1 gr. 75
Chiffre moyen. . . .	4 à 5 grammes

Les cirrhoses : 22 observations.

Chiffres extrêmes. . .	24 gr. et 1 gr. 75
Chiffre moyen. . . .	6 grammes

et surtout les *ictères du type catarrhal ou toxi-infectieux* (26 observations). C'est là un fait, qui, nous allons le voir, est gros de conséquences au point de vue doctrinal. Les faibles quantités de bile que la glande hépatique livre à l'intestin au cours des ictères toxi-infectieux ne renferment, à l'apogée de la maladie, qu'une proportion infime de sels biliaires, 4 à 5 grammes en moyenne. Nos chiffres extrêmes sont de 16 gr. 80 chez un malade qui était au déclin de son ictère et dont les selles étaient complètement recolorées et de 1 gr. 80 chez une malade dont la jaunisse atteignait un degré très élevé. Nos 24 autres observations donnent une moyenne de 3 gr. 50. Et cependant cette bile si pauvre en sels biliaires est relativement riche en pigments, ainsi que nous l'avons précédemment mentionné. Dans ces conditions, l'indice biliaire, $\frac{\text{sels}}{\text{pigments}}$ est presque toujours abaissé au cours de l'ictère catarrhal. Nous reviendrons sur ce point qui offre le plus grand intérêt pour la discussion du problème des ictères dissociés.

Il va de soi qu'au cours des *obstructions cholédociennes du cancer du pancréas* et de la *lithiase*, l'indice biliaire

reste normal ; les pigments étant tombés au chiffre de 1 pour 20.000 et les sels n'existant qu'à l'état de traces, la diminution porte parallèlement sur ces deux éléments.

En regard de ces observations où il existe une diminution manifeste de la quantité des sels par rapport aux

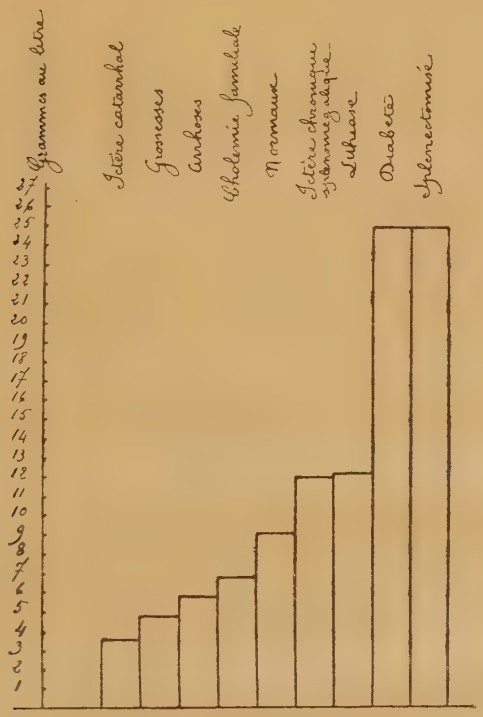

FIG. 3. — Sels biliaires.

pigments, se placent les malades chez lesquels on observe **une élimination abondante de glycotaurocholates.**

Les *diabétiques* tout d'abord nous ont paru présenter un abaissement très sensible de la tension superficielle de leur liquide duodénal. Dans un cas extrême la stalagmométrie laissait présumer une quantité de 46 gram-

mes de sels biliaires par litre. Dans nos cinq autres observations les chiffres oscillaient autour de 25 grammes de sels par litre pour une quantité de 1 pour 1.000 de bilirubine. L'indice biliaire des diabétiques se trouve être ainsi voisin du chiffre normal, les deux éléments cons-

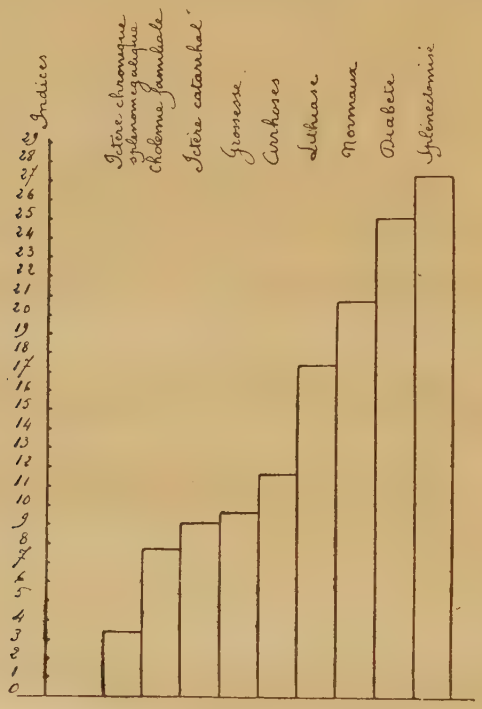

FIG. 4. — Indice biliaire = $\frac{\text{sels}}{\text{pigments}}$

titutifs de la bile, pigments et sels, ayant subi une augmentation parallèle.

Mentionnons également une stalagmométrie duodénale particulièrement basse dans le cas très spécial d'un malade *splénectomisé pour ictère chronique splénomégalique* dont nous avons déjà parlé à propos de la bili-

rubine duodénale. La stalagmométrie laissait présumer chez lui 25 grammes de sels par litre. Comme le taux des pigments était en moyenne de 1 pour 1.000, la valeur de l'indice oscillait chez lui entre 25 et 30. Nous reviendrons ultérieurement sur ce fait.

CONCLUSIONS

Les Rétentions totales et dissociées.

Que conclure de tous ces faits?

1° C'est d'abord qu'il existe des *rélentions lotales* portant à la fois sur les pigments et sur les sels biliaires. Le type en est fourni par les obstructions du canal cholédoque.

2° *Existe-t-il des rélentions dissociées*, c'est-à-dire des états morbides où l'on voit les pigments ou les sels parvenir dans l'intestin comme à l'état physiologique, alors que les autres éléments constitutifs de la bile, retenus par l'émonctoire hépatique, sont dérivés de leur cours normal et excrétés dans les urines? Cette question est grosse de conséquences au point de vue doctrinal. On sait qu'elle a été résolue affirmativement par MM. Lemierre et Brulé à propos des ictères dissociés. Selon ces auteurs, en effet, l'ictère dissocié, c'est-à-dire le syndrome ou les urines, loin de renfermer la totalité des éléments constitutifs de la bile, contiennent exclusivement des pigments ou des sels, l'ictère dissocié doit être considéré comme l'expression d'une rétention dissociée dont la cellule du foie est le seul facteur responsable. Si

l'obstacle siégeait au niveau du cholédoque, écrivent MM. Lemierre et Brulé, on devrait observer une rétention globale de tous les éléments constitutifs de la bile. On ne peut expliquer un ictère dissocié qu'en prêtant à la cellule du foie une pouvoir de sélection, la cellule hépatique retenant à sa guise les pigments ou les sels et c'est cette rétention dissociée qui représente précisément le meilleur argument que l'on puisse évoquer en faveur de la théorie pathogénique de l'hépatite pour expliquer le déterminisme des ictères toxiques ou infectieux.

Cette hypothèse, si grosse de conséquences au point de vue doctrinal, mérite d'être étudiée longuement à la lumière du tubage duodénal. Théoriquement, il existe deux catégories d'ictères dissociés : l'ictère dissocié au profit des sels biliaires et l'ictère dissocié au profit des pigments. *L'ictère dissocié au profit des sels* serait celui que l'on observe dans les cirrhoses veineuses : ici point de jaunisse, pas de bilirubine ni d'urobiline dans les urines, réaction de Hay positive. MM. Lemierre et Brulé concluent que les pigments biliaires parviennent dans l'intestin comme à l'état physiologique et que seuls les sels biliaires sont retenus en amont du foie. A la vérité, comme l'ont déjà signalé MM. Chabrol et Bénard, il n'est point nécessaire de recourir au tubage duodénal pour démontrer que cette hypothèse doit être accueillie avec de nombreuses réserves. Ce n'est point parce que la bilirubine et l'urobiline font défaut dans les urines d'un cirrhotique que l'on est en droit de conclure à l'absence de la rétention pigmentaire. Les urines de ces malades donnent souvent la réaction dite de Gubler qui nous

montre que nos connaissances sont loin d'être définitives sur les dérivés pigmentaires de la bilirubine que l'appareil urinaire peut excréter. D'autre part, on sait depuis MM. Gilbert et Herscher que le sérum de ces sujets contient presque toujours un chiffre élevé de bilirubine, une cholémie pigmentaire qui n'a point nécessairement son reflet dans le bocal d'urines. On ne doit pas oublier que les sels biliaires et les pigments n'ont point le même seuil rénal d'élimination, c'est-à-dire la même diffusibilité. Mais il y a plus : le tubage duodénal montre-t-il vraiment qu'en pareil cas les sels biliaires ne parviennent point dans l'intestin et s'éliminent exclusivement par les urines? Il suffit de se reporter à notre statistique d'ensemble pour voir que la bile duodénale des cirrhotiques contient en moyenne 6 à 7 grammes de sels biliaires par litre pour une quantité de pigments qui est de l'ordre de 1 pour 2.000. Il n'est donc pas exact de dire que dans les cirrhoses les sels biliaires ne parviennent pas dans l'intestin.

Pas plus que l'ictère dissocié au profit des sels biliaires, l'*ictère dissocié au profit des pigments* ne peut s'expliquer lui non plus à la faveur d'une rétention dissociée. L'ictère dissocié pigmentaire apparaît habituellement sous les traits d'un ictère catarrhal avec décoloration plus ou moins complète des matières fécales. Le malade est très jaune, ses urines donnent une réaction de Gmelin des plus nettes, et cependant la réaction de Hay est négative. Dirons-nous, avec MM. Lemierre et Brulé, que la cellule du foie retient électivement la bilirubine et qu'elle laisse passer les sels dans l'intestin? Le tubage duodénal

répond précisément à cette question. Chez ces malades les pigments biliaires parviennent dans le duodénum en quantité très notable, au taux de 1 pour 2.000 en moyenne, mais chose curieuse, alors que dans l'hypothèse précédente on s'attendait à trouver dans l'intestin une quantité de sels biliaires sensiblement voisine du chiffre physiologique, on est surpris de constater que, toutes proportions gardées, il y a moins de sels biliaires que de bilirubine dans le duodénum de malades atteints d'un ictère catarrhal. La dissociation qui existait dans les urines au profit des pigments se retrouve dans le même sens et non pas en sens inverse dans la voie intestinale. En pareil cas on n'est donc pas en droit de parler de rétention dissociée et d'attribuer à la cellule du foie un pouvoir de sélection que le tubage d'Einhorn ne démontre en aucune manière. Et cependant l'ictère dissocié existe puisqu'il existe des sujets très jaunes dont les urines ont une réaction de Gmelin positive, alors que la réaction de Hay fait complètement défaut. Comment interpréter cet ictère dissocié pigmentaire?

L'Acholie dissociée.

C'est ici qu'intervient la question de l'acholie ou plus exactement de la *biligénie dissociée*. Ces malades atteints d'ictère catarrhal n'ont pas de réaction de Hay dans leurs urines pour une raison très simple : c'est qu'ils ne fabriquent plus de sels biliaires ou qu'ils n'en élaborent qu'une faible quantité. Et il ne s'agit point là d'un fait exceptionnel : nous trouvons ici l'application extrême

d'une loi générale qui est à la base de tout ictère par rétention, ainsi que l'ont bien établi MM. Chabrol et Bénard. Dans le cancer du pancréas les urines sont loin de contenir les 8 à 10 grammes de sels biliaires que le cholédoque déverse quotidiennement dans l'intestin à l'état physiologique. Les dosages de ces auteurs ont montré que chez ces sujets dont les selles complètement décolorées, blanc mastic, traduisent l'imperméabilité complète du canal cholédoque, les urines noires-verdâtre renfermaient tout au plus quelques décigrammes de sels biliaires par litre. D'autre part les mêmes auteurs ont pu noter, chez des opérés de M. Hartmann, que le drainage des voies biliaires au cours de l'ictère par rétention permettait de recueillir une bile haute en couleur qui ne contenait elle aussi que des quantités infimes de sels biliaires. Tous ces faits trouvent une confirmation dans les recherches que nous a permis d'entreprendre le tubage d'Einhorn.

L'ictère par rétention, quel que soit son mécanisme, quel que soit le siège de l'obstacle, comporte à plus ou moins longue échéance une biligénie dissociée ; l'organisme continue à élaborer des pigments puisqu'il dispose des mêmes déchets hémoglobiniques qu'à l'état normal, mais bien vite la fabrication des sels biliaires vient à tarir, si bien que dans le duodénum comme dans les urines ces éléments finissent par se trouver en défaut. *Comment expliquer cette biligénie dissociée?* Deux hypothèses peuvent être émises à cet égard.

a) Tout d'abord il existe une parenté étroite entre les glycotaurocholates et la cholestérine, ces divers éléments

ayant un noyau commun, l'acide cholalique. Comme il existe dans les ictères par rétention une hypercholestérinémie pouvant atteindre les chiffres de 5 à 6 grammes au lieu de 1 gr. 50, chiffre normal, on peut se demander si ce n'est point sous le noyau cholalique de la cholestérine accumulée en excès dans le sang que se masquent les sels biliaires.

b) Mais il est une autre hypothèse inspirée par les expériences de Schiff sur la circulation entéro-hépatique du taurocholate de soude. Le physiologiste genevois a montré qu'à l'état normal les sels biliaires excrétés par la voie du cholédoque étaient repris dans l'intestin par la veine porte pour être ramenés au foie et éliminés à nouveau par les voies biliaires suivant un cycle étroitement fermé. Dans ces conditions, il est facile d'entrevoir que tout obstacle interrompant le cours de la bile et faisant dériver les sels biliaires vers les voies lymphatiques ou sanguines doit aboutir très rapidement à un appauvrissement de l'organisme en glyco-taurocholates. L'organisme se dépouillant ainsi de ses réserves, il se produit très rapidement la dissociation pigmento-cholalique qui est à la base de l'ictère dissocié.

Sans vouloir nous prononcer entre ces deux hypothèses, nous croyons pouvoir conclure que *cet ictère révèle une biligénie dissociée et non point une rétention dissociée*, susceptible d'apporter un argument à la théorie pathogénique de l'hépatite.

Les Polycholies totales et dissociées.

Il nous reste à aborder dans un dernier paragraphe la question des polycholies totales et des polycholies dissociées.

Certes, *il existe des polycholies dissociées* et le tubage duodénal nous le prouve chez notre malade atteint d'ictère chronique splénomégalique qui, réalisant le type classique de l'ictère hémolytique, avait dans ses urines des pigments, de l'urobiline sans présenter la réaction de Hay. Cet ictère dissocié pigmentaire existait dans le duodénum aussi bien que dans le bocal d'urines. La bile recueillie par tubage renfermait 1 pour 260 de bilirubine en regard de 12 grammes de sels biliaires par litre. On était donc en droit de dire que si les sels parvenaient dans l'intestin comme à l'état physiologique, la quantité des pigments se trouvait notablement accrue. L'indice biliaire était de ce fait très abaissé, c'est le plus faible que nous ayons noté, il oscillait entre 3 et 4 (normalement 20).

Remarquons à propos de cette observation que *tout ictère comporte à son origine une biligénie dissociée.* Dans l'ictère d'origine hémolytique, la dissociation résulte d'une destruction exagérée des globules rouges qui aboutit à une formation exagérée de pigments biliaires ; dans l'ictère avec rétention, il ne tarde pas à se produire une biligénie dissociée par appauvrissement de l'organisme en sels biliaires.

Nous serons plus réservés en ce qui concerne le paragraphe des *polycholies totales*, c'est-à-dire des secrétions exagérées de bile où l'on voit à la fois augmenter la quantité des sels et la quantité des pigments. Théoriquement, rien ne s'oppose à la conception de ce type morbide, tout porte à penser que dans l'ictère grave avec flux bilieux, dont la spirochétose ictérigène nous fournit un très bel exemple, le tubage duodénal permettra un jour d'établir la réalité de ces polycholies totales. Leur diagnostic n'en sera pas moins très délicat, car les variations de l'indice ne pouvant ici entrer en jeu du moment que tous les éléments de la bile se trouvent parallèlement accrus, ce sera seulement sur l'abondance et la coloration de la bile excrétée par le tube d'Einhorn que l'on pourra étayer le diagnostic de polycholie totale.

Chez un malade atteint d'*ictère chronique splénomégalique* qui avait été splénectomisé par M. Hartmann et dont MM. Gilbert Chabrol et Bénard ont par ailleurs rapporté l'histoire, nous avons cru pouvoir saisir un exemple de ces polycholies totales. La bile, très abondante, avait une coloration de 1 pour 1.100 et laissait présumer à la stalagmométrie une quantité de sels de 27 grammes par litre. Dans ces conditions l'indice biliaire était nettement supérieur au chiffre physiologique de 20. Nous nous sommes demandé à ce propos si la splénectomie ne figurait point parmi les causes de cette élimination abondante de sels biliaires. On sait depuis les belles expériences d'Abelous et Soula que la rate ne reste pas étrangère au métabolisme de la cholestérine. Son ablation n'est-elle point susceptible de

modifier également le cycle des sels biliaires dont on connaît la parenté étroite avec la cholestérine par l'intermédiaire du noyau cholalique? L'observation de notre splénectomisé pose le problème, tout en laissant entrevoir l'existence des ictères par polycholie totale.

CHAPITRE IV

L'ÉLIMINATION DE LA CHOLESTÉRINE

Recherches sur la lithiase biliaire.

L'étude de la cholestérine duodénale est dominée par les importants problèmes cliniques et pathogéniques que soulève la lithiase biliaire.

Avant d'aborder cette double discussion, il est indispensable de passer en revue toute une série de sujets normaux ou pathologiques, qui vont nous montrer dans quelles limites peut osciller la cholestérine recueillie au moyen du tubage d'Einhorn.

LES FAITS

Nous classerons les faits par maladies, en mettant en tête les affections qui nous ont donné les plus grandes quantités de cholestérine au litre. Mais comme les dosages au litre sont sujets aux causes d'erreur que nous avons déjà relatées à propos du dosage des sels et des pigments, il nous paraît prudent, ici encore, de mettre en parallèle les différents éléments constitutifs de la bile et d'étudier, à côté du dosage au litre, les variations de l'indice $\frac{\text{cholestérine}}{\text{pigments}}$ qui mieux que tout autre nous permettra de classer les affections cholestérinisantes.

ÉTAT NORMAL : 6 observations.

Chiffres extrêmes	1 gr. 20 et 0 gr. 09
Chiffre moyen	0 gr. 604
Index colorimétrique	1 pour 1.480
Indice cholestérino-pigmentaire.	0,893.
Sels biliaires	9 grammes
Cholestérine sanguine	1 gr. 72 ; 2 gr. 27 ; 2 gr. 34

ÉTAT PATHOLOGIQUE.

Diabète : 6 observations.

Chiffres extrêmes	2 gr. 40 et 0 gr. 57.
Chiffre moyen	1 gr. 14
Index colorimétrique	1 pour 1.000
Indice cholestérino-pigmentaire.	1,14
Sels biliaires	25 grammes
Cholestérine sanguine (1 obs.).	2 gr. 50

Lithiase biliaire : 6 observations.

Chiffres extrêmes	1 gr. 50 et 0 gr. 135
Chiffre moyen.	0 gr. 67 ; 4 gr. 05
Index colorimétrique	1 pour 1.640
Indice cholestérino-pigmentaire.	1,09
Sels biliaires	12 grammes
Cholestérine sanguine	1 gr. 87 ; 1 gr. 93 ; 2 gr. 50 ; 2 gr. 06 ; 1 gr. 97

Cholécystectomies : 4 observations.

Chiffres extrêmes	0 gr. 80 et 0 gr. 15
Chiffre moyen	0 gr. 445
Index colorimétrique	1 pour 2.700
Index cholestérino pigmentaire.	1,20
Sels biliaires.	22 gr. 15
Cholestérinémies	1 gr. 93 ; 1 gr. 85 ; 2 gr. ; 2 gr. 14

Grossesses : 5 observations.

Chiffres extrêmes	0 gr. 41 et 0 gr. 13
Chiffre moyen	0 gr. 286
Index colorimétrique	1 pour 2.090
Indice cholestérino-pigmentaire.	0,597
Sels biliaires	4 à 5 grammes
Cholestérinémies	1 gr. 66 ; 2 gr. 20 ; 1 gr. 92 ; 1 gr. 44 ; 1 gr. 66

Ictères non lithiasiques : 10 observations.

Chiffres extrêmes	0 gr. 44 et 0 gr. 075
Chiffre moyen	0 gr. 2064
Index colorimétrique	1 pour 1.625
Indice cholestérino-pigmentaire.	0,33
Sels biliaires	3 gr. 50
Cholestérinémies	2 gr. 30 ; 2 gr. 30 ; 1 gr. 90 2 gr. 70

Cirrhoses : 4 observations.

Chiffres extrêmes	0 gr. 174 et 0 gr. 065
Chiffre moyen	0 gr. 109
Index colorimétrique	1 pour 2.780
Indice cholestérino-pigmentaire.	0,30
Sels biliaires	6 grammes

Il ressort de notre statistique que les plus fortes cholestérinocholies appartiennent au *diabète*. C'est cette affection qui vient en tête, avec 6 observations nous donnant le chiffre au titre maximum de 2 gr. 50, le plus fort chiffre moyen de 1 gr. 14 et le plus fort indice cholestérino-pigmentaire, à savoir 1,14.

La lithiase biliaire vient ensuite avec 6 observations donnant comme chiffre extrême 1 gr. 50, comme chiffre

moyen 0 gr. 67 et comme indice cholestérino-pigmentaire 1,09.

Chez 4 lithiasiques, ayant subi l'opération de la *cholécystectomie* nous obtenons le chiffre extrême de 0. gr. 80 le chiffre moyen de 0 gr. 44 et un indice cholestérino-pigmentaire de 1,20.

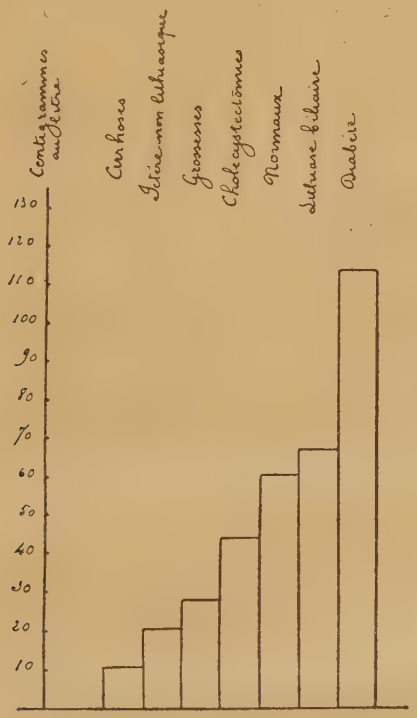

Fig 5. — Cholestérine duodénale par rapport au litre.

L'*état normal* traduit comme chiffre extrême 1 gr. 20- comme chiffre moyen 0 gr. 60, comme indice cholestérino pigmentaire 0,89.

Au-dessous des chiffres normaux se rangent 5 obser, vations de *grossesses* donnant un chiffre extrême de

0 gr. 41 un chiffre moyen de 0 gr. 28 et un indice cholestérino-pigmentaire de 0,59.

Dix malades présentant un *ictère non lithiasique* nous donnent également des chiffres assez bas : chiffre extrême 0 gr. 44, chiffre moyen 0 gr. 20, indice cholestérinopigmentaire 0,33.

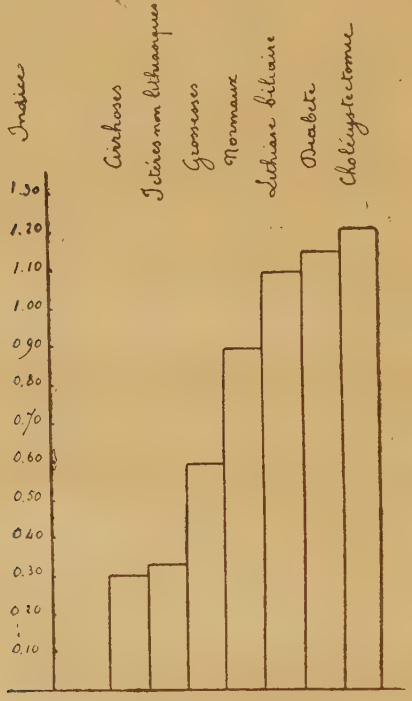

Fig. 6. — Cholestérine duodénale par rapport aux pigments. Indice cholestérino-pigmentaire.

Enfin 4 observations de *cirrhoses* clôturent cette statistique avec le chiffre extrême de 0 gr. 17, le chiffre moyen de 0 gr. 10 et un indice cholestérinopigmentaire de 0,30.

LA CHOLESTÉRINOCHOLIE DANS LA LITHIASE BILIAIRE

Il nous a paru indispensable de rappeler tous ces faits avant d'aborder l'étude de la cholestérinocholie dans la lithiase biliaire. Comme nous allons le voir, cette étude soulève une double série de problèmes : problèmes pathogéniques et problèmes cliniques.

PROBLÈMES PATHOGÉNIQUES

Il n'est point dans notre intention de donner ici un aperçu d'ensemble de la pathogénie de la lithiase biliaire. Etudiant seulement la cholestérine, nous resterons sur le terrain des partisans de la théorie humorale, examinant tour à tour avec eux les différentes hypothèses qu'il ont invoquées.

L'hypothèse de Bouchard.

Tout d'abord la précipitation de la cholestérine doit-elle être attribuée à un déficit des sels biliaires? Bouchard l'a prétendu. Sur ce point toutes nos observations sont nettement concluantes. Dans la *lithiase biliaire confirmée* aussi bien que dans les états humoraux qui facilitent son apparition, chez *les diabétiques comme chez les femmes en état de gestation, nous n'avons point noté de déficit de sels biliaires.* Dans le diabète en particulier, alors que le taux de la cholestérinocholie est particulièrement élevé, le

chiffre des glycho-taurocholates est très supérieur au chiffre normal.

Chez les femmes enceintes, pour une cholestérinocholie relativement basse, nous avons une quantité de sels de l'ordre de 4 à 5 grammes, sensiblement proportionnée.

Dans la lithiase enfin, à 0 gr. 67 de cholestérinocholie correspondent en moyenne 12 grammes de sels et 1 pour 1.640 de pigments, chiffres bien voisins de l'état physiologique. Il ne semble donc pas, comme l'avait pensé Bouchard, que la précipitation de la cholestérine dans la lithiase et dans les affections qui y prédisposent soit en rapport avec un déficit particulier des sels biliaires.

L'hypothèse de Grigaut.

L'étude de la cholestérine duodénale vient-elle à l'appui de l'hypothèse que Grigaut a formulée en ces termes : la lithiase biliaire résulte de l'insuffisance du foie à transformer en sels biliaires la cholestérine sanguine, dont le taux anormalement élevé est commandé par la suralimentation lipoïdique et par un trouble glandulaire surrénal ou ovarien.

Remarquons tout d'abord qu'une partie de cette hypothèse est précisément infirmée par les dosages des sels biliaires dont nous venons de donner le résumé. Il n'existe pas dans la lithiase et dans les affections qui y prédisposent de déficit des sels.

Existe-t-il par contre de la cholestérinocholie en excès? On pourrait le croire, lorsque à l'exemple de Mc Nee et Grigaut on pratique les dosages de cholestérine sur la

bile vésiculaire prélevée à l'autopsie. Les substances lipoïdiques qui s'y trouvent déposées et accumulées peuvent fournir des chiffres de cholestérinocholie de 8 à 10 gr. Mais à vrai dire, ce n'est point la mare stagnante de la vésicule qui peut nous donner un aperçu exact de ce qui se passe dans le courant sanguin prolongé par la voie du canal hépato-cholédoque. Le tubage duodénal qui permet précisément de recueillir *in vivo* la bile du canal hépato-cholédoque ne révèle pas un taux de cholestérine très supérieur au taux physiologique (0 gr. 67 en regard de 0 gr. 60 chiffre normal). Voilà ce qui ressort de nos observations et qui est en parfait accord avec les chiffres signalés par Sante Pisani, lorsque cet auteur signale pour la cholestérinocholie de la lithiase le taux moyen de 0 gr. 70.

On nous objectera peut-être que nous n'avons pas étudié nos lithiasiques à la phase de la maladie où il se produisait chez eux une poussée d'hypercholestérinémie ; peut-être aurions-nous observé alors de l'hypercholestérinocholie. On nous fera remarquer aussi qu'un échantillon isolé de bile ne donne qu'un reflet bien imparfait de la teneur habituelle du sang en substances lipoïdiques. Mais à la vérité cette cholestérinémie lithiasique est-elle aussi constante que l'hypothèse de Grigaut le laisserait supposer? Voici à cet égard une statistique de 20 malades chez lesquels nous avons mesuré parallèlement la cholestérinémie et la cholestérinocholie.

Cholestérinémie	Cholestérinocholie
Lithiase.	
4 gr. 05	0 gr. 126 (Bile A) 0 gr. 60 (Bile B)
2 gr. 50	0 gr. 57
2 gr. 06	0 gr. 48 (Bile A) 0 gr. 96 (Bile B)
1 gr. 97	0 gr. 315
1 gr. 87	1 gr. 50
1 gr. 93	1 gr. 09
Diabète.	
2 gr. 50	0 gr. 57
Grossesses.	
2 gr. 20	0 gr. 35
1 gr. 92	0 gr. 35
1 gr. 66	0 gr. 41
1 gr. 66	0 gr. 13
1 gr. 44	0 gr. 19
Ictères non lithiasiques.	
2 gr. 70	0 gr. 075 (Bile A) 0 gr. 27 (Bile B) 0 gr. 06 (Bile C)
2 gr. 30	0 gr. 44 (Bile A) 1 gr. 70 (Bile B) 0 gr. 54 (Bile C)
2 gr. 30	0 gr. 135 (Bile A) 0 gr. 183 (Bile B)
2 gr. 14	0 gr. 15
1 gr. 90	0 gr. 40
Cholécystectomies.	
2 gr.	0 gr. 33 (Bile A) 0 gr. 60 (Bile B) 0 gr. 40 (Bile C)
1 gr. 93	0 gr. 80
1 gr. 85	0 gr. 50

Voici en regard de ces chiffres quelques dosages sur des *sujets normaux* :

2 gr. 34	0 gr. 09
2 gr. 27	0 gr. 35
1 gr. 72	0 gr. 80

Seule, une malade lithiasique présentant du xanthélasma nous a donné un chiffre de cholestérine vraiment anormal,puisqu'il atteignait 4 gr. 05, mais chose curieuse, le taux de la cholestérinocholie qui a été mesurée chez elle à 2 stades de l'épreuve de Meltzer Lyon nous a révélé des chiffres qui étaient d'un ordre inférieur au taux physiologique, 0 gr. 12 pour la bile A, 0 gr. 60 pour la bile B.

Ces dosages sanguins ne peuvent-ils pas être retenus par les partisans de la théorie infectieuse de la lithiase biliaire comme un argument contre la théorie humorale, l'hypercholesterinémie étant mise sur le compte d'une rétention provoquée par l'infection des voies biliaires ? On sait que, dans ces dernières années, MM. Hartmann et Petit-Dutaillis ont vu disparaître l'hypercholestérinémie chez un grand nombre de lithiasiques qui avaient subi l'opération de la cholécystectomie et ont expliqué cette guérison de l'état humoral par l'amélioration du drainage hépatique ou biliaire que l'opération avait réalisée en supprimant l'élément infectieux. Nos recherches sur le tubage duodénal peuvent dans une certaine mesure fournir un nouvel argument à cette conception, en montrant l'absence de l'hypercholestérinocholie dans la bile des lithiasiques.

L'hypothèse de Mc Carty et Gosset.

Le tubage duodénal peut-il enfin éclairer l'hypothèse émise récemment par Mc Carty et reprise par le professeur Gosset sur le rôle de la vésicule biliaire dans l'excrétion de la cholestérine? On sait que sous le nom de vési-

cules *strowberry* ces auteurs ont étudié l'aspect framboisé de la muqueuse vésiculaire, dont les grains jaunâtres développés dans le chorion au-dessous de l'épithélium ne font somme toute que traduire un xanthélasma, c'est-à-dire un dépôt de substances lipoïdiques. Cette accumulation de cholestérine serait l'effet d'un trouble de l'excrétion vésiculaire, les voies biliaires ayant pour rôle d'extraire du sang cette substance et de l'éliminer du courant circulatoire vers l'intestin.

Nous ne pensons pas que l'examen du contenu de la vésicule puisse fournir à l'appui de cette hypothèse un meilleur argument que celui qui ressort de l'examen histo-chimique de la paroi vésiculaire. Lorsque le contenu de la vésicule apparaît très riche en cholestérine, il n'est point prouvé en effet que cette substance a été excrétée de la circulation dans la cavité de la vésicule. On peut penser que la bile s'écoulant du foie a déposé la substance lipoïdique dans la mare stagnante que représente la voie biliaire accessoire et ce sont précisément les causes mêmes qui facilitent ce dépôt, les compressions, les coudures, les ptoses, l'usage du corset chez les femmes, qui constituent, pour les partisans de la théorie infectieuse, ce que l'on a appelé les causes adjuvantes de la lithiase biliaire. Qu'intervienne alors une irritation inflammatoire et il se produira une précipitation calculeuse.

La dissociation cholestérino-pigmentaire de la bile vésiculaire pourrait encore trouver son interprétation dans les phénomènes de résorption, voire même de réduction que subit la bilirubine dans le champ clos des voies biliaires.

L'histoire des biles blanches nous le laisse supposer.

Ne savons-nous point que dans les hydrocholécystes la bile décolorée peut contenir des calculs de cholestérine sans trace de pigments. La cholestérine, elle aussi, lorsqu'elle n'est pas agglomérée peut également disparaître à son tour dans certaines biles blanches de la vésicule obstruée, dont un opéré de Lardennois nous fournissait tout dernièrement encore un très bel exemple.

Ce n'est donc point en étudiant le contenu de la vésicule biliaire que l'on peut fournir la preuve péremptoire de l'origine exclusivement pariétale de la cholestérine qui s'y trouve renfermée en excès. Comme nous l'avons dit précédemment, l'examen histo-chimique de la paroi vésiculaire est, à cet égard, bien plus démonstratif.

M. Chiray a cependant essayé de confirmer l'hypothèse de Mac Carty et de Gosset en ayant recours au tubage duodénal. Il aurait constaté à l'état normal une dissociation cholestérino-pigmentaire dans la bile de la vésicule. Celle-ci renfermerait trois ou quatre fois plus de cholestérine que la bile du canal cholédoque lorsqu'on compare les teneurs respectives de ces deux liquides en cholestérine et en pigments. Jusqu'à présent l'épreuve de Meltzer Lyon ne nous a pas permis de mettre en évidence cette dissociation, qui peut d'ailleurs fort bien exister sur les biles d'autopsie sans que le tubage d'Einhorn en fournisse nécessairement la preuve. On ne doit pas oublier en effet que le sulfate de magnésie ne permet d'obtenir, dans les résultats inconstants qu'il nous donne, qu'une évacuation incomplète de la vésicule. Il laisse le plus souvent échapper à nos yeux la boue

biliaire, le bas fond de la mare stagnante ou se trouve précisément le dépôt lipoïdique. D'ailleurs, cette dissociation cholestérino pigmentaire apparaîtrait elle comme un fait constant à l'état physiologique qu'il ne serait point démontré par là même que la cholestérine a une origine exclusivement vésiculaire. Tout porte à penser que la fonction d'excrétion appartient aussi bien aux canalicules intra-hépatiques qu'à la voie biliaire accessoire, et l'on pourra toujours se demander, avec Naunyn et les partisans de la théorie infectieuse de la lithiase biliaire, si la cholestérine qui se trouve accumulée en excès dans la paroi des conduits ne dépend pas plutôt du processus inflammatoire biliaire qui entrave son excrétion que du processus sanguin humoral qui facilite son accumulation.

DIAGNOSTIC DE LA LITHIASE BILIAIRE PAR L'ÉTUDE DE LA CHOLESTÉRINE DUODÉNALE

Nos dosages de cholestérinocholie nous ont montré précédemment qu'il ne fallait pas s'attendre à trouver dans la lithiase biliaire, par le simple tubage, un excès de cholestérine pas plus d'ailleurs qu'un déficit de sels biliaires. « C'est dans la vésicule biliaire et non point dans le cholédoque, écrivions-nous en 1923 avec MM. Chabrol et Bénard, que l'on observe l'hypercholestérinocholie et le fait n'est pas sans intérêt au point de vue pathogénique. »

MM. Chiray Blum et Semmelaigne, ont donné comme

caractère différentiel entre la cholécystite lithiasique et la cholécystite inflammatoire banale la présence des calculins signalés déjà par Einhorn dans la bile duodénale. Ces petites concrétions « calculs en miniature » attireraient l'attention sur le dépôt vésiculaire de cholestérine qui caractérise précisément la lithiase biliaire. Ce signe différentiel peut présenter un réel intérêt lorsqu'il existe. A vrai dire, dans les 200 tubages que nous avons effectués nous n'avons jamais eu l'occasion de rencontrer ces calculins.

Le tubage simple ne permettant point d'établir en toute certitude le diagnostic de la lithiase biliaire, on a eu recours à l'épreuve de Meltzer-Lyon pour serrer de plus près le problème et étudier tout spécialement les traits distinctifs de la bile vésiculaire.

Malheureusement nous avons vu qu'à *l'état normal l'épreuve de Meltzer Lyon n'était point constamment positive.* Rappelons qu'elle n'est rigoureuse à nos yeux que lorsque la bile B, dite vésiculaire, est nettement encadrée par 2 biles plus pâles. Le contrôle radioscopique est toujours nécessaire surtout lorsque la teneur en pigments des biles A et C est inférieure à 1 pour 3 ou 4.000. Il importe selon nous, d'autre part, que la bile B se différencie des échantillons qui l'encadrent par des différences très notables dans sa teneur en pigments ou en cholestérine. Une différence du simple au double ne suffit pas à nos yeux pour caractériser cette bile B, nous nous sommes déjà expliqués sur ce point. Ajoutons enfin qu'à l'état normal le tubage duodénal ne révèle point nécessairement de dissociation cholestérino-pigmentaire

dans l'échantillon qui provient de la vésicule. Jusqu'à présent nous avons toujours vu les pigments et la cholestérine progresser ou diminuer parallèlement dans les trois échantillons de bile. Voici, par exemple, les résultats qui nous ont été fournis par un de nos sujets normaux :

	PIGMENTS	CHOLESTÉRINE
	—	—
Bile A	1 pour 880	0 gr. 44
Bile B	1 pour 220	1 gr. 70
Bile C	1 pour 640	0 gr. 54

A. — C'est dire qu'il sera toujours fort délicat d'affirmer l'existence d'une *cholécystite sans obstruction calculeuse* sur les seules variations de la cholestérine durant l'épreuve de Meltzer Lyon. M. Chiray et les Américains invoquent comme élément différentiel la dissociation cholestérino-pigmentaire qui existerait à l'état normal et qui ferait défaut dans la lithiase. Après les remarques précédentes disons plus simplement : si à l'état normal la dissociation n'est pas de toute évidence, dans la lithiase biliaire du moins le taux de la cholestérine peut être inférieur au taux physiologique et cela aussi bien dans la bile B vésiculaire que dans la bile A. L'observation suivante en est un exemple :

	PIGMENTS	CHOLESTÉRINE
	—	—
Bile A.	1 pour 3.200	0 gr. 126
Bile B.	1 pour 900	0 gr. 60
Cholestérinémie. .		4 gr. 05

Cette malade qui n'avait point d'hypercholestérinocholie dans ses biles A et B avait par contre une hyper-

cholestérinémie atteignant le taux de 4 gr. 05, bien en rapport avec le xanthélasma des paupières dont elle était atteinte. Nous donnerons plus loin l'analyse histo-bactériologique de ses deux échantillons de bile A et B centrifugés. Signalons dès maintenant qu'ils n'apportaient aucun élément différentiel avec l'état physiologique pour reconnaître un processus inflammatoire d'origine vésiculaire. Et cependant lors de son tubage cette malade était en période de crises de coliques hépatiques à répétition. —

MM. Marcel Labbé, de Moor et Nepveux ont amplifié tout récemment la valeur de la dissociation cholestérine pigmentaire en écrivant que « la bile B est nettement plus riche en cholestérine que les biles A ou C dans les cas normaux et que, au contraire, dans les cas pathologiques, le taux de sa cholestérine s'abaisse jusqu'à devenir inférieur à celui des deux autres. Le P. H. d'une bile normale voisin de la neutralité devient rapidement acide en cas d'infection des voies biliaires. Ces deux caractères font du tubage duodénal une méthode d'investigation précieuse dans les affections biliaires ».

B. — *Lorsque la vésicule biliaire est complètement atrophiée ou qu'il existe un hydrocholécyste*, on peut évidemment entrevoir ce diagnostic en constatant que les biles A et B présentent la même teneur en pigments et en cholestérine. Mais il en est de l'épreuve de Meltzer Lyon comme de toutes les épreuves de laboratoire. Seuls leurs résultats positifs méritent d'être retenus et, dans le cas de cette épreuve, ils sont trop inconstants, même à l'état normal, pour que l'on puisse étayer un diagnostic gros

de conséquences comme celui de la lithiase sur le fait que le Meltzer Lyon se trouve en défaut. Reconnaissons-le une fois de plus, cette épreuve ne peut fournir qu'un signe de présomption et non de certitude.

On trouvera dans les publications de Hollander, Mac Casley, des observations où l'on a pu soupçonner, grâce à l'épreuve de Meltzer Lyon, l'oblitération du canal cystique ou la suppression fonctionnelle de la vésicule. Le contrôle radioscopique sera naturellement indispensable pour porter cette affirmation.

Il n'en est pas moins vrai que l'injection de sulfate de magnésie peut présenter, dans les oblitérations du cystique un réel *intérêt thérapeutique*, en facilitant le déblocaque de la cavité vésiculaire, comme chez un malade de Rathery et Gournay. Ce fait mérite d'être rapproché des résultats que permettait autrefois d'obtenir, dans le traitement de la lithiase, le simple usage des cholagogues et en particulier celui de l'huile d'olive.

C. — *Les lithiasiques qui ont subi l'opération de la cholécystectomie* devraient donner, théoriquement, lors de l'épreuve de Meltzer Lyon, trois échantillons de bile exactement superposables. En fait cette loi souffre des exceptions que différents auteurs ont retenues contre l'origine vésiculaire de la bile B. Trois fois sur quatre, chez des opérés que nous avons pu suivre grâce à l'obligeance de M. le professeur Hartmann, nous avons trouvé entre les biles A et B des différences allant du simple au double :

Voici par exemple un de ces résultats :

Bile A

Pigments	1 pour 5.000
Cholestérine	0 gr. 33

Bile B

Pigments	1 pour 3.600
Cholestérine	0 gr. 60

Bile C

Pigments.	1 pour 4.000
Cholestérine	0 gr. 40

Ces faits sont bien en accord avec les constatations expérimentales de MM. Gilbert, Chabrol et Bénard, que nous avons précédemment exposées. Ils nous montrent une fois de plus qu'il faut être très circonspect avant d'affirmer qu'une réaction de Meltzer Lyon est franchement positive. Pour notre part, nous l'avons déjà dit, nous ne reconnaissons l'origine vésiculaire de la bile B que lorsqu'il existe des variations allant du simple au triple.

En terminant ce chapitre sur le diagnostic de la lithiase biliaire par le tubage duodénal, nous adoptons très volontiers les conclusions que Winterstein a publiées dans ces tout derniers mois. « Le tubage duodénal permet surtout de faire un diagnostic par exclusion. Lorsqu'on obtient après injection de sulfate de magnésie une bile duodénale, une bile vésiculaire et une bile hépatique nettement distinctes, sans globules rouges, sans globules blancs, sans excès de cristaux biliaires, sans microbes anormaux en dehors de la flore gastrique, on peut éliminer une affection des voies biliaires. »

RECHERCHE DU PROCESSUS INFECTIEUX DE LA LITHIASE BILIAIRE PAR LE TUBAGE DUODÉNAL

C'est en définitive dans la recherche du processus infectieux, qui domine toute l'évolution de la lithiase biliaire, que le tubage d'Einhorn trouvera son meilleur élément de diagnostic.

Ici se pose une question essentielle : les éléments qui caractérisent ce processus infectieux n'existent ils pas dans une certaine mesure à *l'état normal* ? L'albumine notamment peut être décelée à l'état de traces dans le liquide duodénal physiologique. L'aspect louche et « purée de pois », qu'Einhorn a signalé dans certaines cholécystites suppurées, se retrouve dans les liquides duodénaux physiologiques qui sont entachés de suc gastrique. L'acidité et les variations du P. H. dépendent également, pour une part, de cette dilution dont on ne peut exactement mesurer l'étendue. Les cellules épithéliales desquamées, le mucus existent dans le liquide duodénal normal. Quant aux microbes, nous les retrouvons sous la forme de levures, de cocci, d'entérocoques, de larges bâtonnets prenant le Gram, toutes les fois que la sonde a recueilli au passage les hôtes habituels de la flore stomacale. Nous ne saurions insister ici en détail sur ces causes d'erreur bactériologiques, dont la thèse de M. Libert nous a donné dans ces derniers mois un très intéressant aperçu.

Que reste-t-il donc, à l'actif du processus inflammatoire de la lithiase biliaire? La surabondance des microbes? Il ne faut point trop compter sur elle et nous n'en voulons pour preuve que l'observation de l'une de nos malades atteinte manifestement de cholécystite calculeuse, chez laquelle la bile B vésiculaire était pour ainsi dire vierge de bactéries en regard de sa bile A riche en saprophytes de toute sorte. Les variations du P. H. et de l'acidité? On sait toute la valeur que M. Labbé et ses collaborateurs attachent à ce signe.

C'est, en définitive, l'abondance de l'albumine et la présence de leucocytes polynucléaires qu'il importe de retenir comme le meilleur témoin de l'inflammation vésiculaire. Les globules blancs sont très rares, en effet, dans la vésicule normale dont la cytologie est faite de cellules épithéliales et pavimenteuses. *L'association des hématies constituera également un* bon signe. *De même l'exclusivité d'une espèce microbienne et en particulier celle des streptocoques* dont on connaît le rôle primordial dans les manifestations infectieuses de la lithiase biliaire.

CHAPITRE V

LES ÉLIMINATIONS PROVOQUÉES

Exploration fonctionnelle du foie par le tubage d'Einhorn.

Ayant reconnu que chez un sujet normal la *phtaléine tétrachlorée* jouissait de la propriété fort curieuse d'être excrétée par la bile en sa totalité, sans qu'aucune trace de ce produit ne passe dans l'urine, Abel et Rowntree ont institué, il y a quelques années, une intéressante épreuve d'exploration fonctionnelle du foie : on injecte dans les veines une solution aqueuse de phtaléine tétrachlorée dont le taux est connu ; on recueille ensuite pendant quarante-huit heures les urines et les selles, le malade étant soumis à des purgations répétées. Si le foie est normal, on doit retrouver dans les fèces 30 à 50 % de phtaléine ; si le foie est altéré, la proportion est très inférieure et d'autre part le colorant apparaît dans les urines

Cette épreuve, qui vient d'être reprise par Rosenthal (de Baltimore), peut être simplifiée en pratiquant des dosages colorimétriques sur le sérum sanguin. A l'état physiologique, quinze minutes après une injection intraveineuse du colorant, à la dose de 5 milligrammes par kilogramme de poids, le plasma sanguin en contient de 2 à 6 % ; en l'espace de quarante à soixante minutes, la phénol-tétrachlorphtaléine a complètement disparu.

La rétention est au contraire fort prolongée chez les hépatiques ; c'est alors que l'urine peut renfermer des traces de colorant (4 % environ), sans qu'il y ait à vrai dire un parallélisme rigoureux entre le degré de la rétention et le passage dans l'urine de la phtaléine tétra-chlorée.

Cette technique a donné tout dernièrement des résultats intéressants à MM. Gilbert et Coury.

On conçoit que l'épreuve d'Abel et Rowntree puisse être encore modifiée en faisant appel au tubage duodénal. Hatzieganu, Rosenthal et von Falkenhausen, ont pu reconnaître qu'après une injection sous-cutanée de 3 centimètres cubes d'une solution de *bleu de méthylène* à 2 % dans de l'eau salée à 8 pour 1.000, le colorant s'éliminait par la sonde duodénale chez le sujet normal, au bout de soixante minutes, pendant une heure et demie. Chez les diabétiques, l'élimination du bleu peut être accélérée, débutant au bout de quinze minutes.

Hatzieganu a précisé cette notion en employant l'*indigo-carmin* que l'on injecte par voie intramusculaire à la dose de 0 gr. 24. A l'état physiologique, l'élimination duodénale commence vingt minutes plus tard, pour atteindre son maximum au bout de deux à trois heures et se prolonger entre six et neuf heures. Toutefois, si l'élimination est exagérée chez les diabétiques, elle est retardée au cours de l'anémie pernicieuse, des cirrhoses veineuses et des ictères. Hatzieganu en tire quelques déductions sur la physiologie de la biligénie pigmentaire ; il pense, avec Aschoff, que la cellule hépatique est l'organe d'excrétion de la bilirubine fabriquée par les cellules de Kupfer.

L'ÉPREUVE DU SALICYLATE DE SOUDE

Personnellement, nous n'avons pas eu l'occasion d'employer ces différentes épreuves. Pour juger de l'élimination hépatique, aussi exactement que possible, il nous a paru préférable de recourir à une substance qui pouvait être injectée directement dans les veines sans présenter pour l'organisme le moindre inconvénient. C'est dans ce but que nous avons utilisé le salicylate de soude dont on connaît depuis longtemps l'usage en thérapeutique comme désinfectant des voies biliaires.

Technique.

Il importe de disposer d'ampoules renfermant 2 grammes de salicylate pour 10 centimètres cubes de sérum physiologique. A une concentration trop forte, la piqûre risque d'être douloureuse et surtout de déterminer de la thrombose et de l'induration des veines. Après une injection de 1 gramme, les résultats sont positifs quoique retardés. Les chiffres que nous donnons plus loin correspondent à des injections de 2 grammes.

A cette dose il est facile de retrouver le salicylate de soude dans la bile normale. Pour le déceler on emploiera 10 centimètres cubes d'une solution de perchlorure de fer diluée à 1 /20, dans lesquels on fera tomber une ou plusieurs gouttes de l'échantillon duodénal que l'on se propose d'examiner. La teinte violette témoignera de la

présence du médicament. On pourrait également recourir au *procédé très sensible qui a été proposé par M. Hérissey.* C'est en l'utilisant que nous avons pu préciser le rythme de l'élimination salicylée par les voies biliaires à l'état physiologique.

Nous donnons ici le résumé de cette technique :

« On introduit dans une fiole de verre d'environ 125 centimètres cubes, bouchant au liège, 10 centimètres cubes de liquide duodénal, auquel on ajoute, 5 centimètres cubes d'eau distillée et 0 c. c. 5 d'une solution aqueuse contenant 1 gramme d'acide sulfurique pour 5 centimètres cubes ; après addition de 40 centimètres cubes d'éther officinal, on agite fortement pendant environ une minute ; on laisse reposer quelques instants puis on ajoute à nouveau 4 c. c. 5 de la solution d'acide sulfurique précédemment employée, qu'on mélange au contenu du flacon par quelques mouvements très doux de renversement. Après environ cinq minutes on constate que la portion aqueuse du mélange s'est transformée en une gelée blanche assez consistante dont il est très facile de séparer par simple décantation la plus grande partie de la solution etherée surnageante. On décante alors 30 centimètres cubes de cette solution qu'on agite avec 2 ou 3 grammes de sulfate de sodium anhydre. La liqueur etherée séparée du sulfate de soude et versée dans un tube à essai, est alors additionnée de 3 centimètres cubes d'eau et de 1 goutte de solution diluée de perchlorure de fer obtenue en étendant à 10 centimètres cubes avec de l'eau distillée, 1 centimètre cube de solution officinale de perchlorure de fer. On agite vigoureusement et on observe la coloration de la couche aqueuse après repos. En présence d'acide salicylique en quantité notable, la réaction positive

peut se manifester dès ce moment par une coloration violette. Quoi qu'il arrive, on agite de nouveau fortement le contenu du tube et on décante le tout, couche aqueuse et etherée, dans un petit cristallisoir d'environ 5 centimètres de diamètre et 4 centimètres de hauteur. On lave le tube dans lequel s'est fait l'agitation avec quelques gouttes d'eau qu'on ajoute au contenu du petit cristallisoir. On laisse l'éther s'évaporer spontanément à la température ordinaire ce qui demande quelques heures. A l'aide d'un petit agitateur de verre on délaie soigneusement dans le liquide résiduel tout dépôt qui peut s'être éventuellement formé le long des parois du cristallisé.

En présence d'acide salicylique on observe une coloration violette qui apparaît très pure après qu'on a filtré la liqueur aqueuse, à travers un filtre sans plis, mouillé, de 5 centimètres de diamètre, dans un tube à essai en verre blanc ; on lave cristallisoir et filtre avec quelques gouttes d'eau de façon à recueillir 3 centimètres cubes de liquide dans le tube à essai. On obtient encore une réaction positive extrêmement nette et ne laissant place à aucune doute en opérant sur des liquides contenant seulement 0 gr. 01 de salicylate de soude par litre.

Lorsqu'on opère avec des liquides qui ne subissent pas la gélatinisation en présence de l'acide sulfurique dilué, comme c'est le cas pour le liquide duodénal, il y a lieu d'effectuer l'extraction par l'éther non dans une fiole mais dans une ampoule à décanter, mieux appropriée dans ces conditions au prélèvement de la liqueur éthérée. »

L'injection intraveineuse de salicylate ne doit être pratiquée que lorsque le tube d'Einhorn a donné une

quantité suffisante d'une bile jaune d'or et alcaline dont l'origine duodénale ne peut être contestée. En cas de doute, comme pour l'épreuve de Meltzer-Lyon, il est prudent de contrôler par l'examen radioscopique que l'olive est en bonne position. Immédiatement après l'injection de salicylate nous recueillons la bile, de dix en dix minutes, dans des tubes stériles séparés qui sont remplis par siphonnage spontané ou, s'il y a lieu, par aspiration au moyen d'une seringue. Nous n'avons point cru devoir prolonger la durée de l'épreuve au delà de soixante-dix minutes.

Résultats.

A l'état normal l'élimination du salicylate de soude est très rapide puisque, injecté à la dose de 2 grammes, le médicament peut être décelé dans les dix premières minutes. Légère tout d'abord, l'élimination augmente brusquement d'intensité pour atteindre en dix ou vingt minutes quatre ou cinq fois sa valeur première. Elle se ralentit et diminue pour tomber au chiffre primitif vers la 40e ou 50e minute. Puis une recrudescence d'élimination se produit. On retrouve alors dans la bile une quantité de salicylate qui représente quatre ou cinq fois la valeur primitive. La bile contient encore du salicylate soixante-dix minutes après l'injection.

Chez un sujet qui avait subi la *cholécystectomie* et qui ne présentait aucun trouble fonctionnel du côté du foie, nous avons retrouvé ce même rythme.

Dans un cas de *cirrhose veineuse hypertrophique* sans ascite et sans ictère, l'élimination a été plus abondante, mais s'est faite malgré tout suivant une courbe exactement superposable aux courbes physiologiques.

C'est seulement chez une *lithiasique* en pleine poussée d'ictère, sans décoloration complète des matières, présentant, d'autre part, des accès fébriles qui ne laissaient

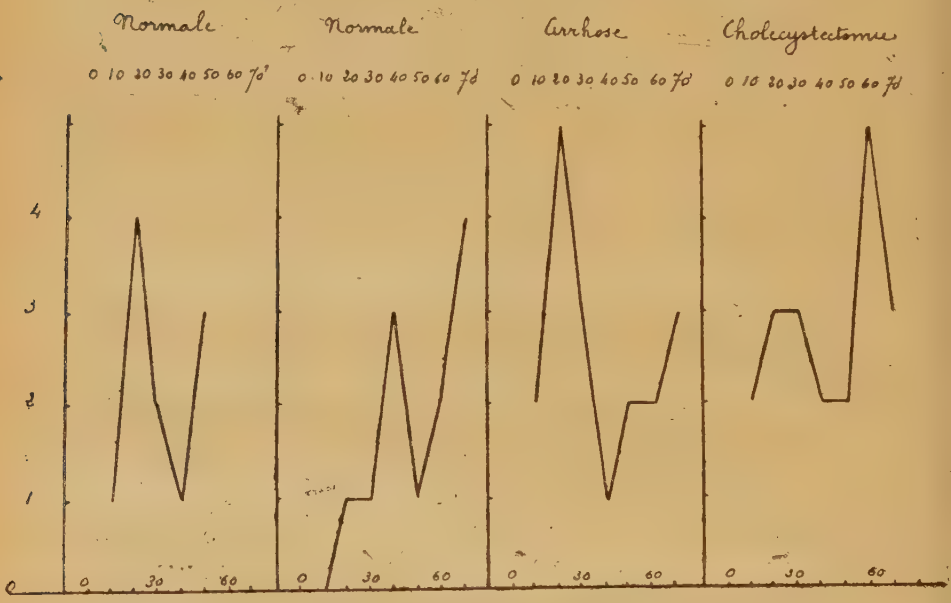

Fig. 7. — Elimination salicylée.

aucun doute sur l'existence d'une angiocholite, que nous avons noté l'absence complète d'élimination. Ce résultat négatif a été contrôlé par M. Deval, avec le procédé très sensible de M. Hérissey. Notons que cette malade avait un foie augmenté de volume et de consistance et que deux ans auparavant elle avait subi l'opération de la cholécystectomie. Bien que le salicylate ne fût pas déce-

lable dans sa bile, elle n'éliminait pas moins une quantité abondante de pigments et de sels, sensiblement voisine du taux physiologique.

Nous relatons tous ces faits à titre documentaire. Ils laissent entrevoir que l'épreuve du salicylate de soude peut fournir un procédé très simple et sans danger pour l'exploration fonctionnelle du foie par le tubage duodénal.

CONCLUSIONS

1° Les conceptions classiques sur la polycholie, la rétention, l'acholie sont sujettes à révision.

— Au cours des cirrhoses veineuses atrophiques le tubage duodénal ne révèle pas nécessairement une diminution des sels et des pigments biliaires.

— Dans l'ictère catarrhal avec décoloration des matières l'obstruction est rarement absolue et l'on ne saurait être surpris de recueillir par le tubage une bile très riche en pigments.

— Le tubage duodénal est susceptible de mettre en évidence des polycholies portant aussi bien sur les sels biliaires que sur la bilirubine. Il établit par là-même qu'il y a lieu de réserver une place en nosologie au groupe des *polycholies totales en regard des polycholies dissociées.*

2° Chez tous les sujets que nous avons examinés la présence de la bilirubine dans le duodénum a été assez constante, quel que fût le degré de rétention, pour expliquer la genèse de la stercobiline que l'on trouvait dans les fèces.

L'hydrobilirubine se rencontre très fréquemment dans le liquide duodénal à l'état physiologique (4 fois sur 5) ; il n'en est pas de même dans l'ictère catarrhal (4 fois sur 24).

3° Le tubage duodénal ne montre point que la cellule

du foie laisse filtrer électivement les pigments ou les sels biliaires. En d'autres termes, l'hypothèse des rétentions dissociées n'est nullement démontrée. Les ictères dissociés dépendent selon nous d'une *dissociation portant sur la biligénie* : dans l'ictère hémolytique on est en présence d'une biligénie dissociée par surproduction pigmentaire ; dans l'ictère par rétention il ne tarde pas à se produire une biligénie dissociée par appauvrissement de l'organisme en sels biliaires : au cours des ictères, quels qu'ils soient, la proportion des sels reste toujours très inférieure à celle des pigments.

4° *La bile duodénale des lithiasiques ne nous a point révélé un déficit de sels biliaires, pas plus qu'elle ne nous a montré un excès de cholestérine.* C'est dans la vésicule et non point dans le canal hépatocholédoque que l'on observe l'hypercholestérinocholie et ce fait s'explique aussi bien avec la théorie infectieuse de la lithiase qu'avec la théorie humorale. Lorsque nous avons noté un excès de cholestérine dans le sang des lithiasiques nous n'en n'avons pas eu le reflet dans la bile recueillie en aval du foie : la cholestérinocholie se trouvait inférieure au chiffre physiologique de 0 gr, 60 °/₀₀. Le fait vient à l'appui de la conception du professeur Hartmann qui considère l'hypercholestérinémie de la lithiase biliaire comme un signe de rétention, imputable au mauvais drainage hépatique ou biliaire. Nos dosages de cholestérine dans la lithiase nous ont donné des chiffres sensiblement voisins (0 gr. 67 par litre) de ceux que l'on observe à l'état physiologique (0 gr. 60 par litre).

Par contre au cours du diabète nous avons observé

des chiffres plus forts (1 gr. 14 par litre) ; au cours des grossesses des chiffres moins élevés (0 gr. 286 par litre).

Les chiffres les plus faibles de cholestérine que nous ayons notés appartiennent au groupe des cirrhoses (0 gr. 109 par litre).

4° L'épreuve de Meltzer-Lyon qui permet d'étudier la bile vésiculaire se trouve souvent en défaut chez le sujet normal. Elle n'a de valeur à nos yeux que lorsqu'elle assigne à la bile B, dite vésiculaire, un chiffre de pigments *au minimum trois fois plus élevé que celui des biles A et C.* Au cours de cette épreuve le contrôle radioscopique est indispensable.

Nous n'avons pas observé à l'état physiologique de dissociation cholestérino-pigmentaire dans la bile B de la vésicule. Nous avons toujours vu, chez les sujets normaux, les pigments et la cholestérine progresser ou diminuer parallèlement dans les trois échantillons de bile.

5° Dans la lithiase biliaire, en raison des très nombreux échecs de l'épreuve de Meltzer-Lyon à l'état physiologique, il est bien difficile de conclure à une obstruction du canal cystique lorsque les biles A et B ont la même teneur en pigments et en cholestérine. D'autre part, dans des cholécystites calculeuses sans obstruction, nettement confirmées par l'évolution clinique, nous avons recueilli des biles A et B qui ne différaient en rien des biles normales par leur teneur en pigments ou en cholestérine.

C'est la recherche du processus inflammatoire qui semble *à priori* constituer dans l'épreuve de Meltzer-

Lyon le meilleur élément susceptible de différencier la vésicule lithiasique de la vésicule normale.

La longueur de cette épreuve et les difficultés d'interprétation qu'elle comporte ne sont point toujours rachetées en clinique par les renseignements qu'elle fournit. Notons cependant que, dans des cas exceptionnels, elle a pu présenter *un intérêt thérapeutique en facilitant le déblocage du canal cystique.*

6° Le tubage d'Einhorn permet enfin d'aborder le *problème de l'insuffisance hépatique* en recueillant dans le duodénum les substances qui, introduites dans la circulation, s'éliminent électivement par le foie. Nous avons préconisé pour cette étude l'emploi du salicylate de soude et reconnu que son rythme d'élimination très précis à l'état physiologique pouvait être modifié dans la lithiase biliaire compliquée d'angiocholite.

7° Sans contester l'utilisation du tubage d'Einhorn en pratique, reconnaissons que c'est surtout dans les questions d'ordre doctrinal qu'il trouve son principal intérêt.

Vu : le Président de la thèse,
A. GILBERT

Vu : le Doyen,
G. ROGER

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
P. APPELL

BIBLIOGRAPHIE

Pour la bibliographie antérieure à 1924 consulter :

CHIRAY et LEBON. — Le tubage duodénal, Masson et Cie, 1924.

LIBERT. — Le tubage duodénal. *Thèse de Paris*. J.-B. Baillière et fils, 1924.

Et en outre :

CHABROL, BÉNARD et GAMBILLARD. — Le tubage duodénal dans les ictères et les cirrhoses du foie. *Bull. soc. méd. hop.*, 15 décembre 1922.

CHABROL. — *Paris Médical*. Revues annuelles sur la pathologie du foie, 19 mai 1923 et 17 mai 1924.

— *Journal Médical français*, mai 1923.

— *Arch. mal. app. digestif*, n° 6, 1923.

CHIRAY. — *Bull. soc. méd. hop.*, n° 5, 14 février, n° 8, 6 mars, n° 12, 3 avril 1924.

CHIRAY ET BENDA. — *Bull. soc. méd. hôp.*, 18 janvier 1924.

CHIRAY ET LECLERC. — *Bull. soc. méd. hop* , n° 5, 14 février 1924.

GILBERT, CHABROL et BÉNARD. — *Presse Médicale*, n° 11, 7 février 1912.

GRIMBERT ET POIROT. — C. R. *Soc. biologie*, 8 février 1924.

HENRI HARTMANN. — Travaux de chirurgie biliaire, p. 66 et suiv., 1923, Masson et Cie édit.

HÉRISSEY. — *Bull. soc. chimie biologique*, juillet 1922.

HOLLANDER. — *The American Journ.*, t. CLXV, n° 4, avril 1923.

MARCEL LABBÉ, DE MOOR et NEPVEUX, C. R. — *Soc. de biologie*, 29 mars 1924.

Soc. de gastro-entérologie de Paris, 12 mai 1924.

MAC CASLEY. — *New York med. Journ.*, t. CXV, n° 12, 21 juin 1922.

ROUILLARD. — *Mouvement Médical. Presse Médicale*, n° 2, 5 janvier 1924.

WINTERSTEIN. — *Schweiz. med. Wochenschrift*, t. LIV, n° 8, février 1924.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction.	11
Chapitre I. — *Techniques*.	16
Le tubage simple	17
L'épreuve de Meltzer Lyon	18
Le dosage des pigments	24
Le dosage des sels	25
Le dosage de la cholestérine	30
Chapitre II. — *L'élimination des pigments*	32
Polycholie. Rétention. Acholie	32
Chapitre III. — *L'élimination des sels biliaires* . . .	47
Le problème des ictères dissociés	47
Chapitre IV. — *L'élimination de la cholestérine* . . .	62
Recherches sur la lithiase biliaire	62
Étude du processus infectieux.	80
Chapitre V. — *Les éliminations provoquées*	82
Exploration fonctionnelle du foie par le tubage duodénal	82
Conclusions	90
Bibliographie	94

IMPRIMERIE SPÉCIALE DE LA LIBRAIRIE A. MALOINE ET FILS